

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 235/02, A61K 31/415 C07D 233/70, 233/96	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 91/14679 (43) Date de publication internationale: 3 octobre 1991 (03.10.91)
--	----	--

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR91/00224
(22) Date de dépôt international: 20 mars 1991 (20.03.91)

(30) Données relatives à la priorité:
90/03563 20 mars 1990 (20.03.90) FR
90/10144 8 août 1990 (08.08.90) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI
[FR/FR]; 40, avenue George-V, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BERNHART, Claude [FR/FR]; 144, rue des Muriers, F-34980 Saint-Gely-du-Fesc (FR). BRELIÈRE, Jean-Claude [FR/FR]; 617, rue Antoine-Laurent-Jussieu, F-34090 Montpellier (FR). CLEMENT, Jacques [FR/FR]; 9, lotissement les Combes, F-34570 Saussan (FR). NISATO, Dino [IT/FR]; 2, rue de Terre-Rouge, F-34680 Saint-Georges-d'Orques (FR). PERREAUT, Pierre [FR/FR]; "Les Collines d'Estanove", Bat. D1 - Esc. C, Route de Laverune, F-34100 Montpellier (FR).

(74) Mandataires: GILLARD, Marie-Louise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, F-75008 Paris (FR).

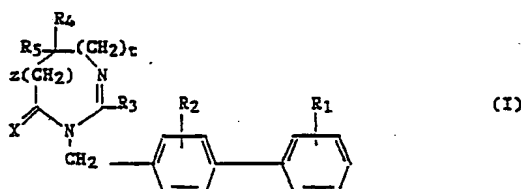
(81) Etats désignés: AU, CA, FI, HU, JP, KR, NO, PL, SU, US.

Publiée

*Avec rapport de recherche internationale.
Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.*

(54) Title: HETEROCYCLIC N-SUBSTITUTED DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEPHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(54) Titre: DERIVES HETEROCYCLIQUES N-SUBSTITUES, LEUR PREPARATION, LES COMPOSTIONS PHARMACEUTIQUES EN CONTENANT



(57) Abstract

The invention concerns heterocyclic N-substituted derivatives. These derivatives meet the formula (I) in which: R₁ and R₂ are similar or different and each independently is hydrogen or a group selected from among C₁-C₆ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, aminomethyl, carboxy, alkoxycarbonyl in which the alkoxy is C₁-C₄, cyano, tetrazolyl, methyltetrazolyl, methylsulphonylamino, trifluoromethylsulphonylamino, N-cyano acetamide, N hydroxy acetamide, N-((carboxy-4) thiazol-1,3-2yl) acetamide, ureido, cyano-2 guanidinocarbamonyl, cyano-2 guanidinomethyl, imidazol-1-yl carbonyl or cyano-3 methyl-2 isothioureidomethyl, provided that at least one of the substituents R₁ or R₂ is different from hydrogen; R₃ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms, C₂-C₆ alkenyl, C₃-C₇ cycloalkyl, phenyl, phenylalkyl in which the alkyl is C₁-C₃, phenylalkenyl in which the alkenyl is C₂-C₃, said phenyl groups being unsubstituted or substituted one or more times by a halogen atom, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ halogenoalkyl, C₁-C₄ polyhalogenoalkyl, hydroxyl or C₁-C₄ alkoxy; R₄ and R₅ are each independently C₁-C₆ alkyl, phenyl, phenylalkyl in which the alkyl is C₁-C₃, said alkyl, phenyl and phenylalkyl groups being unsubstituted or substituted by one or several halogen atoms or by a group selected from among C₁-C₄ perfluoroalkyl, hydroxyl or C₁-C₄ alkoxy; or R₄ and R₅ together are either a group of formula (CH₂)_nY(CH₂)_q, where Y is either oxygen or a sulphur atom or a carbon atom substituted by a C₁-C₄ alkyl group, a phenyl or a phenylalkyl in which the alkyl is C₁-C₃, or an N-R₆ group in which R₆ is a hydrogen, C₁-C₄ alkyl, a phenylalkyl in which the alkyl is C₁-C₃, C₁-C₄ alkylcarbonyl, C₁-C₄ halogenoalkyl carbonyl, C₁-C₆ polyhalogenoalkyl carbonyl, a benzoyl, an alpha aminoacyl or an N-protector group, or R₄ and R₅ together with the carbon atom to which they are bonded constitute an indane or adamantane; p + q = m; n is an integer between 2 and 5; X is an oxygen or sulphur atom; z and t are zero or one is zero and the other is unity; and their salts. Application: antagonists to angiotensin II.

(57) Abrégé L'invention a pour objet des dérivés hétérocycliques N-substitués. Ces dérivés répondent à la formule (I), dans laquelle R_1 et R_2 sont semblables ou différents et représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un groupe choisi parmi un alkyle en C_1-C_6 , un alcoxy en C_1-C_4 , un amino, un aminométhyle, un carboxy, un alcoxycarbonyle dans lequel l'alcoxy est en C_1-C_4 , un cyano, un tétrazole, un méthyltétrazole, un méthylsulfonylamino, un trifluorométhylsulfonylamino, un trifluorométhylsulfonylaminométhyle, un N-cyano-acétamide, un N-hydroxy-acétamide, un N-((carboxy-4) thiazol-1,3-2yl) acétamide, un ureido, un cyano-2 guanidinocarbonyle, un cyano-2 guanidinométhyle, un imidazol-1-yl-carbonyle, un cyano-3 méthyl-2 isothioureidométhyle, à la condition qu'au moins l'un des substituants R_1 ou R_2 soit différent de l'hydrogène; R_3 représente un hydrogène, un alkyle en C_1-C_6 , non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un alcényle en C_2-C_6 , un cycloalkyle en C_3-C_7 , un phényle, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C_1-C_3 , un phénylalcényle dans lequel l'alcényle est en C_2-C_3 , lesdits groupes phényles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un alkyle en C_1-C_4 , un halogénoalkyle en C_1-C_4 , un polyhalogénoalkyle en C_1-C_4 , un hydroxyle ou un alcoxy en C_1-C_4 ; R_4 et R_5 représentent chacun indépendamment un alkyle en C_1-C_6 , un phényle, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C_1-C_3 , lesdits groupes alkyle, phényle et phénylalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un groupe choisi parmi un perfluoroalkyle en C_1-C_4 , un hydroxyle, un alcoxy en C_1-C_4 ; R_4 et R_5 ensemble forment un groupe de formule $=CR_7R_8$, dans laquelle R_7 représente l'hydrogène, un alkyle en C_1-C_4 ou un phényle et R_8 représente un alkyle en C_1-C_4 ou un phényle; ou encore R_4 et R_5 liés ensemble représentent, soit un groupe de formule $(CH_2)_n$, soit un groupe de formule $(CH_2)_pY(CH_2)_q$, dans lequel Y est, soit un atome d'oxygène, soit un atome de soufre, soit un atome de carbone substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 , un phényle ou un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C_1-C_3 , soit un groupe N- R_6 dans lequel R_6 représente un hydrogène, un alkyle en C_1-C_4 , un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C_1-C_3 , un alkylcarbonyle en C_1-C_4 , un halogénoalkylcarbonyle en C_1-C_4 , un polyhalogénoalkylcarbonyle en C_1-C_4 , un benzoyle, un alpha aminoacyle ou un groupe N-protecteur, ou R_4 et R_5 liés ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un indane ou un adamantane; $p + q = m$; n est un nombre entier compris entre 2 et 11; m est un nombre entier compris entre 2 et 5; X représente un atome d'oxygène ou atome de soufre; z et t sont nuls ou l'un est nul et l'autre représente un; et ses sels. Application: antagonistes de l'angiotensine II.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

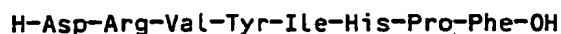
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FI	Finlande	ML	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Barbade	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MG	Madagascar		
ES	Espagne				

Dérivés hétérocycliques N-substitués, leur préparation, les compositions pharmaceutiques en contenant.

La présente invention concerne les dérivés hétéro-
cycliques N-substitués, leur préparation et les compositions
05 pharmaceutiques en contenant.

Les composés selon l'invention antagonisent l'action de
l'angiotensine II qui est une hormone peptidique de formule :

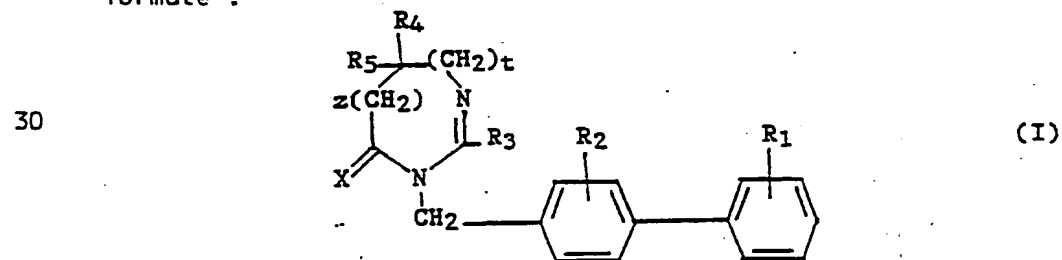


L'angiotensine II est un puissant agent vasopresseur qui
10 est le produit biologiquement actif du système rénine-angiotensine :
la rénine agit sur l'angiotensinogène du plasma pour produire
l'angiotensine I, celle-ci est convertie en angiotensine II par
action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.

Les composés de la présente invention sont des composés
15 non peptidiques, antagonistes de l'angiotensine II. En inhibant
l'action de l'angiotensine II sur ses récepteurs, les composés
selon l'invention empêchent notamment l'augmentation de la pression
sanguine produite par l'interaction hormone-récepteur, ils ont
également d'autres actions physiologiques au niveau du système
20 nerveux central.

Ainsi les composés selon l'invention sont utiles dans le
traitement d'affections cardiovasculaires comme l'hypertension, la
défaillance cardiaque ainsi que dans le traitement d'affections du
système nerveux central et dans le traitement du glaucome et de la
25 rétinopathie diabétique.

La présente invention a pour objet des composés de
formule :



dans laquelle :

35 - R₁ et R₂ sont semblables ou différents et représentent chacun
indépendamment l'hydrogène ou un groupe choisi parmi un alkyle en

FEUILLE DE REMPLACEMENT

- 05 C₁-C₆, un alcoxy en C₁-C₄, un amino, un aminométhyle, un carboxy, un alcoxycarbonyle dans lequel l'alcoxy est en C₁-C₄, un cyano, un tétrazolyle, un méthyltétrazolyle, un méthylsulfonylamino, un trifluorométhylsulfonylamino, un trifluorométhylsulfonylaminométhyle,
- 10 - un N-cyano-acétamide, un N-hydroxy-acétamide, un N-((carboxy-4) thiazol-1,3-yl-2) acétamide, un ureido, un cyano-2 guanidinocarbonyle, un cyano-2 guanidinométhyle, un imidazol-1-yl-carbonyle, un cyano-3 méthyl-2 isothioureidométhyle, à la condition qu'au moins l'un des substituants R₁ ou R₂ soit différent de l'hydrogène ;
- 15 - R₃ représente un hydrogène, un alkyle en C₁-C₆, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un alcényle en C₂-C₆, un cycloalkyle en C₃-C₇, un phényle, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₃, un phénylalcényle dans lequel l'alcényle est en C₂-C₃, lesdits groupes phényles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un alkyle en C₁-C₄, un halogénoalkyle en C₁-C₄, un polyhalogénoalkyle en C₁-C₄, un hydroxyle ou un alcoxy en C₁-C₄ ;
- 20 - R₄ et R₅ représentent chacun indépendamment un alkyle en C₁-C₆, un phényle, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₃, lesdits groupes alkyle, phényle et phénylalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un groupe choisi parmi un perfluoroalkyle en C₁-C₄, un hydroxyle, un alcoxy en C₁-C₄ ;
- 25 - ou R₄ et R₅ ensemble forment un groupe de formule =CR₇R₈, dans laquelle R₇ représente l'hydrogène, un alkyle en C₁-C₄ ou un phényle, et R₈ représente un alkyle en C₁-C₄ ou un phényle ;
- 30 - ou encore R₄ et R₅ liés ensemble représentent, soit un groupe de formule (CH₂)_n, soit un groupe de formule (CH₂)_pY(CH₂)_q, dans lequel Y est, soit un atome d'oxygène, soit un atome de soufre, soit un atome de carbone substitué par un groupe alkyle en C₁-C₄, un phényle ou un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₃, soit un groupe N-R₆ dans lequel R₆ représente un hydrogène, un alkyle en C₁-C₄, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₃, un alkylcarbonyle en C₁-C₄, un halogénoalkylcarbonyle en C₁-C₄, un polyhalogénalkylcarbonyle en

C₁-C₄, un benzoyle, un alpha aminoacyle ou un groupe N-protecteur, ou R₄ et R₅ liés ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un indane ou un adamantane ;

- p + q = m ;
 - 05 - n est un nombre entier compris entre 2 et 11 ;
 - m est un nombre entier compris entre 2 et 5 ;
 - X représente un atome d'oxygène ou atome de soufre ;
 - z et t sont nuls ou l'un est nul et l'autre représente un ;
- et leurs sels.

10 Lorsqu'un composé selon l'invention présente un carbone asymétrique, l'invention comprend les 2 isomères optiques de ce composé.

Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I),
15 tels que l'acide picrique, l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide mandélique ou un acide camphosulfonique, et ceux qui forment des sels pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, le maléate, le fumarate, le
20 2-naphtalènesulfonate.

Les sels des composés de formule (I) comprennent également les sels avec des bases organiques ou minérales, par exemple les sels des métaux alcalins ou alcalino-terreux comme les sels de sodium, de potassium, de calcium, les sels de sodium et de potassium étant préférés, ou avec une
25 amine tertiaire, telle que le trométamol, ou bien les sels d'arginine, de lysine, ou de toute amine physiologiquement acceptable.

Selon la présente description et dans les revendications qui vont suivre, par atome d'halogène on entend un atome de brome, de chlore ou de fluor ; par groupe N-protecteur (également désigné par Pr) on entend un
30 groupe utilisé classiquement dans la chimie des peptides pour permettre une protection temporaire de la fonction amine, par exemple un groupe Boc, Z, Fmoc ou un groupe benzyle; par groupe carboxy estérifié on entend un ester labile dans des conditions appropriées, comme par exemple un ester méthylique, éthylique, benzylique ou tertiobutylique. Par "alkyle", on
35 désigne les restes d'hydrocarbures aliphatiques saturés, droits ou ramifiés.

Les composés de formule I dans laquelle R_1 est en ortho et représente un groupe carboxy ou tétrazolyne et R_2 est l'hydrogène sont des composés préférés.

05 Les composés de formule (I) dans lesquels R_4 et R_5 liés ensemble constituent avec le carbone auquel ils sont liés un cyclopentane ou un cyclohexane sont des composés préférés.

De même, les composés de formule (I) dans lesquels R_3 représente un groupe alkyle droit en C_1-C_6 sont des composés préférés.

10 Les composés de formule (I) dans lesquels X représente un atome d'oxygène sont également des composés préférés.

Enfin les composés de formule (I) dans lesquels $z = t = 0$ sont des composés préférés.

Les abréviations suivantes sont utilisées dans la description et dans les exemples :

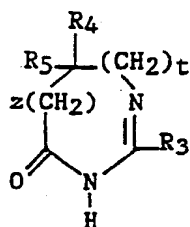
15	Et	: Ethyl
	nBu, tBu	: n-butyl, <i>tert</i> -butyl
	DMF	: diméthylformamide
	THF	: tétrahydrofuranne
	DCM	: dichlorométhane
20	NBS	: N-bromo-succinimide
	DCC	: dicyclohexylcarbodiimide
	DIPEA	: diisopropyléthylamine
	Ether	: éther éthylique
	TFA	: acide trifluoroacétique
25	Z	: benzyloxycarbonyl
	Boc	: <i>tert</i> -butoxycarbonyl
	BOP	: hexafluorophosphate de benzotriazolyloxy trisdiméthylamino phosphonium
	Fmoc	: fluorénylméthylloxycarbonyl

30 La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés (I). Ledit procédé est caractérisé en ce que :

a1) on fait réagir un dérivé hétérocyclique de formule :

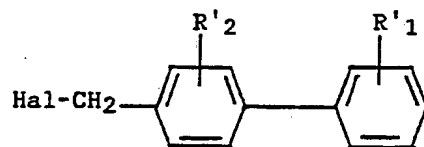
5

05

2

dans laquelle z , t , R_3 , R_4 et R_5 ont les significations indiquées ci-dessus pour (I), sur un dérivé du (biphényl-4-yl) méthyl de formule :

10

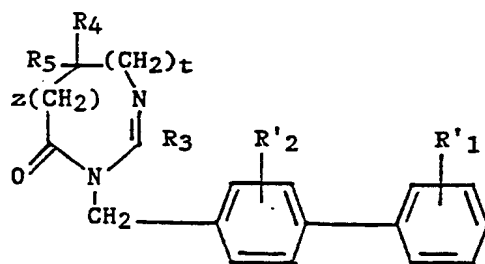
3

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R'_1 et R'_2 représentent respectivement soit R_1 et R_2 , soit un groupement précurseur de R_1 et R_2 ;

15

b1) éventuellement, le composé ainsi obtenu de formule :

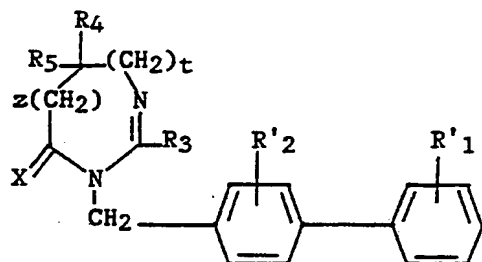
20

4

est traité par le réactif de Lawesson [bis(méthoxy-4 phényl)-2,4 dithia-1,3 diphosphétane-2,4 disulfure 2,4] ;

25

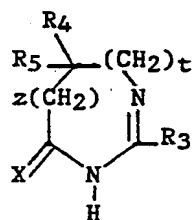
c1) le composé obtenu en a1) ou en b1), de formule :

5

dans laquelle X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, est traité pour préparer le composé (I) par transformation des groupes R'₁ et/ou R'₂ en respectivement, les groupes R₁ et/ou R₂.

Parmi les composés 2, les composés (II) tels que définis ci-dessous sont nouveaux.

Ainsi la présente invention a également pour objet les composés (II) de formule :



(II)

dans laquelle :

- R₃ représente un hydrogène, un alkyle en C₁-C₆, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un alcényle en C₂-C₆, un cycloalkyle en C₃-C₇, un phényle, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₃, un phénylalcényle dans lequel l'alcényle est en C₂-C₃, lesdits groupes phényles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un alkyle en C₁-C₄, un halogénoalkyle en C₁-C₄, un polyhalogénoalkyle en C₁-C₄, un hydroxyle ou un alcoxy en C₁-C₄ ;

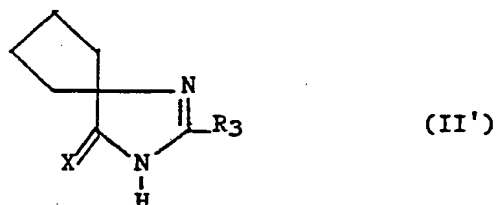
- R_4 et R_5 représentent chacun indépendamment un alkyle en C_1-C_6 , un phényle, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C_1-C_3 , lesdits groupes alkyle, phényle et phénylalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un groupe choisi parmi un perfluoroalkyle en C_1-C_4 , un hydroxyle, un alcoxy en C_1-C_4 ;
- ou R_4 et R_5 ensemble forment un groupe de formule $=CR_7R_8$, dans laquelle R_7 représente l'hydrogène, un alkyle en C_1-C_4 ou un phényle, et R_8 représente un alkyle en C_1-C_4 ou un phényle ;
- ou encore R_4 et R_5 liés ensemble représentent, soit un groupe de formule $(CH_2)_n$, soit un groupe de formule $(CH_2)_pY(CH_2)_q$, dans lequel Y est, soit un atome d'oxygène, soit un atome de soufre, soit un atome de carbone substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 , un phényle ou un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C_1-C_3 , soit un groupe $N-R_6$ dans lequel R_6 représente un hydrogène, un alkyle en C_1-C_4 , un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C_1-C_3 , un alkylcarbonyle en C_1-C_4 , un halogénoalkylcarbonyle en C_1-C_4 , un polyhalogénoalkylcarbonyle en C_1-C_4 , un benzoyle, un alpha aminoacyle ou un groupe N-protecteur, ou R_4 et R_5 liés ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un indane ou un adamantane ;
- $p + q = m$;
- n est un nombre entier compris entre 2 et 11 ;
- m est un nombre entier compris entre 2 et 5 ;
- X représente un atome d'oxygène ou atome de soufre ;
- z et t sont nuls ou l'un est nul et l'autre représente un ; avec la limitation que
 - lorsque z et t sont nuls et X représente un atome d'oxygène, R_4 et R_5 sont autres que :
 - un alkyle en C_1-C_6 , un phényle, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est C_1-C_3 , lesdits groupes alkyle, phényle et phénylalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un groupe choisi parmi un perfluoroalkyle en C_1-C_4 , un hydroxyle, un alcoxy en C_1-C_4 ;

- ou R_4 et R_5 liés ensemble sont autre qu'un groupe $N-R_6$ dans lequel R_6 représente un hydrogène, un alkyle en C_1-C_4 , un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C_1-C_3 ,

- n est différent de 6

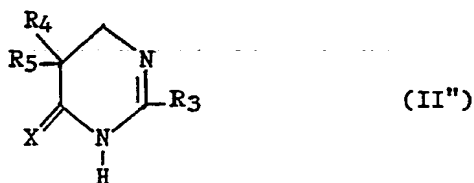
05 et - lorsque $z = 1$ et R_3 représente un phényle, R_4 et R_5 sont chacun différents d'un méthyle.

Parmi les dérivés (II), les composés dans lesquels $z = t = 0$ et R_4 et R_5 , ensemble avec le carbone auquel ils sont liés, constituent un cyclopentane, sont des composés préférés. Ces composés répondent à la formule :



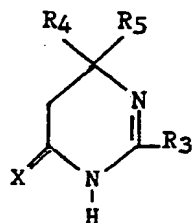
dans laquelle X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre et R_3 représente un hydrogène, un alkyle en C_1-C_6 , non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un alcényle en C_2-C_6 , un cycloalkyle en C_3-C_7 , un phényle, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C_1-C_3 , un phénylalcényle dans lequel l'alcényle est en C_2-C_3 , lesdits groupes phényles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un alkyle en C_1-C_4 , un halogénoalkyle en C_1-C_4 , un polyhalogénoalkyle en C_1-C_4 , un hydroxyle ou un alcoxy en C_1-C_4 .

25 Les composés (II) dans lesquels $z = 0$ et $t = 1$ de formule :



dans laquelle R_1 , R_4 , R_5 et X ont les définitions données ci-dessus pour (II) sont des composés préférés.

Enfin, les composés (II) dans lesquels $z = 1$ et $t = 0$ de formule :



(II''')

10 dans laquelle :

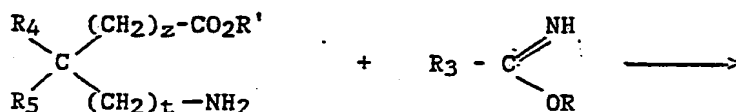
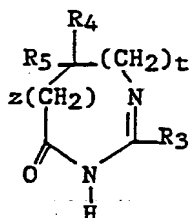
- R_3 représente un hydrogène, un alkyle en C_1-C_6 , non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un alcényle en C_2-C_6 , un cycloalkyle en C_3-C_7 , un phényle, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle en C_1-C_3 , un phénylalcényle dans lequel l'alcényle est en C_2-C_3 , lesdits groupes phényles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un alkyle en C_1-C_4 , un halogénoalkyle en C_1-C_4 , un polyhalogénoalkyle en C_1-C_4 , un hydroxyle ou un alcoxy en C_1-C_4 ;
- R_4 et R_5 représentent chacun indépendamment un alkyle en C_1-C_6 , un phényle, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est C_1-C_3 , lesdits groupes alkyle, phényle et phénylalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un groupe choisi parmi un perfluoroalkyle en C_1-C_4 , un hydroxyle, un alcoxy en C_1-C_4 ;
- ou R_4 et R_5 ensemble forment un groupe de formule $=CR_7R_8$, dans laquelle R_7 représente l'hydrogène, un alkyle en C_1-C_4 ou un phényle, et R_8 représente un alkyle en C_1-C_4 ou un phényle ;
- ou R_4 et R_5 liés ensemble représentent, soit un groupe de formule $(CH_2)_n$, soit un groupe de formule $(CH_2)_pY(CH_2)_q$, dans lequel Y est, soit un atome d'oxygène, soit un atome de soufre, soit un atome de carbone substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 , un phényle ou phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C_1-C_3 , soit un groupe $N-R_6$ dans lequel R_6

représente un hydrogène, un alkyle en C_1-C_4 , un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C_1-C_4 , un alkylcarbonyle en C_1-C_4 , un halo-génoalkylcarbonyle en C_1-C_4 , un polyhalogénoalkylcarbonyle en C_1-C_4 , un benzoyle, un alpha aminoacyle ou un groupe N-protecteur, ou R_4 et R_5 liés ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un indane ou un adamantane ;

- $p + q = m$;
- n est un nombre entier compris entre 2 et 11 ;
- m est un nombre entier compris entre 2 et 5 ;
- X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;

avec la limitation que R_3 est autre qu'un phényle lorsque R_4 et R_5 représentent chacun un méthyle ;
sont des composés préférés.

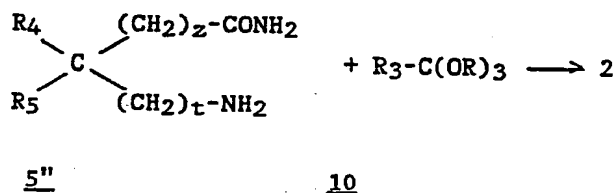
Les dérivés 2 sont préparés par des méthodes connues. Par exemple, on peut utiliser la méthode décrite par Jacquier et al. (Bull. Soc. Chim. France, 1971, 3, 1040-1051) et par Brunken et Bach (Chem. Ber., 1956, 89, 1363-1373) et faire agir un imidate d'alkyle sur un acide aminé ou son ester, selon le schéma réactionnel suivant :

5'62

dans lequel R représente un alkyle en C_1-C_4 , R' représente l'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4 et R_3 , R_4 , R_5 , z et t sont tels que définis précédemment pour (I).

Cette réaction est effectuée en milieu acide, par chauffage dans un solvant inerte tel que le xylène ou le toluène.

05 Selon un autre mode opératoire, le composé 2 peut être préparé par action en milieu acide d'un aminoalkylamide (5'') sur un ortho-ester d'alkyle (10) selon le schéma réactionnel suivant :



10 dans lequel R représente un alkyle en C₁-C₄.

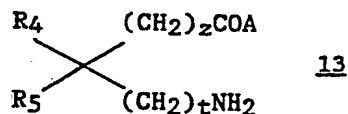
En utilisant un mode opératoire décrit par H. Takenaka et al. (Heterocycles, 1989, 29 (6), 1185-89), on peut également préparer le composé 2, en faisant agir sur le dérivé 5'' un halogénure d'acide de formule :



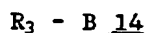
dans laquelle Hal représente un halogène, de préférence le chlore.

La réaction est réalisée en milieu basique.

20 Plus particulièrement, le composé 2, selon un autre objet de la présente invention, est préparé par un procédé caractérisé en ce que : on fait agir sur un composé de formule :



25 dans laquelle A représente un groupe OH, un groupe NH₂ ou un groupe OR', R' étant l'hydrogène ou un alkyle en C₁-C₄, un composé de formule :



dans laquelle B représente :

- un groupement $C(OR)_3$

- un groupement $C \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{OR} \end{array}$

5 ou - un groupement $COHal$

R étant un alkyle en C_1-C_4 et Hal désignant un atome d'halogène, de préférence le chlore; puis éventuellement, le composé ainsi obtenu est traité par le réactif de Lawesson (bis/méthoxy-4 phényl)-2,4 dithia-1,3 diphosphétane-2,4

10 disulfure.

Le dérivé du (biphényl-4-yl) méthyl (3) est préparé selon un procédé décrit dans la demande de brevet EP 324 377.

La transformation d'un groupe R'_1 et/ou R'_2 en un groupe R_1 et/ou R_2 est effectuée par des méthodes bien connues de l'homme de l'art. Ainsi,

15 lorsque le composé (I) à préparer possède un groupe R_1 et/ou R_2 =carboxy, R'_1 et/ou R'_2 représente un groupe carboxy estérifié. Lorsque le composé (I) à préparer possède un groupe R_1 et/ou R_2 =tétrazolyle, R'_1 et/ou R'_2 peut représenter soit un tétrazolyle protégé par exemple par un groupe trityle, soit un groupe cyano qui sera ensuite remplacé par un groupe

20 tétrazolyle éventuellement protégé par un trityle. La transformation du groupe cyano en un tétrazolyle peut être effectuée par un azide, par exemple l'azide de tributyl étain ou par l'azide de sodium.

On peut également utiliser des groupes R'_1 et/ou R'_2 tels que les groupes nitro, carboxy, cyano ou chlorure d'acide et les transformer

25 ensuite par des réactions bien connues de l'homme de l'art pour obtenir des groupes R_1 et/ou R_2 tels que définis pour le composé (I).

Ainsi, lorsque R'_1 et/ou R'_2 représente un carboxy, il peut être transformé en R_1 et/ou R_2 représentant un imidazol-1-yl carbonyle, ou bien en N - $\overline{[(carboxy-4) thiazol-1,3 yl-2]}$ acétamide.

30 Le groupe R'_1 et/ou R'_2 représentant un chlorure d'acide peut être transformé en R_1 et/ou R_2 représentant N -hydroxy-acétamide, N -cyano-acétamide, uréido ou cyano-2 guanidinocarbonyle.

Le groupe R'_1 et/ou R'_2 représentant un nitro peut être transformé en amino à partir duquel on prépare R_1 et/ou R_2 , tel que méthylsulfonyl-amino, trifluorométhylsulfonylamino et trifluorométhylsulfonylaminométhyle.

35

Le groupe R'_1 et/ou R'_2 représentant un cyano peut être transformé en aminométhyle à partir duquel on prépare un cyano-3 méthyl-2 isothio-

uréidométhyle (selon C. Gordon et Al., J. Org. Chem., 1970, 35 (6), 2067-2069), un cyano-2 guanidinométhyl (selon R.W. Turner, Synthesis, 1975, 332).

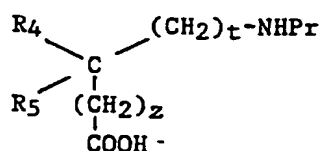
L'étape a1) est réalisée dans un solvant inerte tel que le DMF, le DMSO ou le THF, en milieu basique, par exemple en présence de potasse, d'un alcoolate métallique, d'un hydruure métallique, de carbonate de calcium, ou de triéthylamine.

L'étape b1) est réalisée pas chauffage sous azote dans un solvant tel que le toluène, selon la méthode décrite par M.P. Cava et al., Tetrahedron, 1985, 41, 22, 5061.

Dans la description ci-après, le procédé comprenant les étapes a1, b1 et c1, est appelé procédé 1.

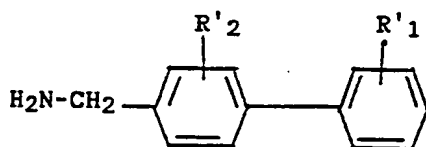
Alternativement, les composés (I) peuvent être préparés selon un autre procédé qui est également un objet de la présente invention. Ce procédé est caractérisé en ce que :

a2) on fait réagir un aminoacide de formule :



2

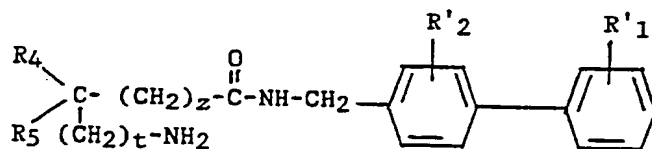
dans laquelle z, t, R₄ et R₅ ont les significations indiquées ci-dessus pour (I) et dont la fonction amine est protégée par le groupe Pr, sur un dérivé (biphényl-4-yl) méthylamine de formule :



8

dans laquelle R'₁ et R'₂ représentent respectivement soit R₁ et R₂, soit un groupement précurseur de R₁ et R₂ ;

b2) après déprotection de l'amine, le composé ainsi obtenu de formule:

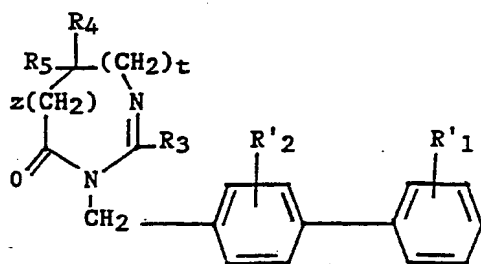


9

est ensuite traité par un ortho-ester d'alkyle de formule $R_3C(OR)_3$ (10) dans laquelle R_3 a la signification indiquée ci-dessus pour (I) et R est un alkyle en C_1-C_4 ;

c2) éventuellement, le composé ainsi obtenu de formule :

05



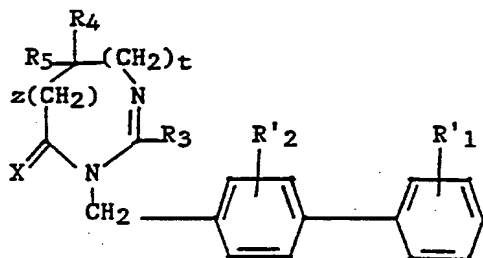
10

4

est traité par le réactif de Lawesson \square bis(méthoxy-4 phényl)-2,4 dithia-1,3 diphosphétane-2,4 disulfure 2,4 \square ;

d2) le composé ainsi obtenu en b2 ou en c2 de formule :

15



15

5

est ensuite traité dans des conditions convenables pour préparer le composé (I) par transformation des groupes R'_2 et/ou R'_1 en, respectivement, les groupes R_2 et/ou R_1 .

20

Les composés 7 sont connus ou préparés par des méthodes connues (Chemistry of the Amino Acids, Greenstein and Winitz, John Wiley ed., 1961, vol. I, p. 697).

25

Les composés 8 sont préparés selon la demande de brevet européen 324 377. L'étape a2) est réalisée dans les conditions habituelles du couplage d'un acide sur une amine, par exemple en présence de BOP et de DIPEA.

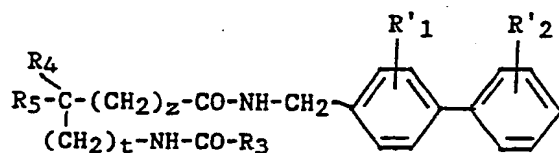
L'étape b2) qui est la cyclisation du composé 2 en présence de 10 est effectuée selon Jacquier et al. (Bull. Soc. Chim. France, 1971, (3), 1040-1051) et selon Brunken et Bach (Chem. Ber., 1956, 89, 1363-1373).

35

Dans la description ci-après, le procédé comprenant les étapes a2 à d2 est appelé procédé 2.

Selon une variante du procédé 2, à l'étape b2, on peut éventuellement isoler un intermédiaire 9' de formule :

05

9'

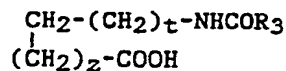
10

puis préparer le composé 4 par cyclisation en milieu acide.

Selon une autre variante du procédé 2 et pour préparer un composé I dans lequel R_4R_5 représente un groupe $=CR_7R_8$ on peut faire réagir en milieu acide,

un aminoacide de formule :

15

7'

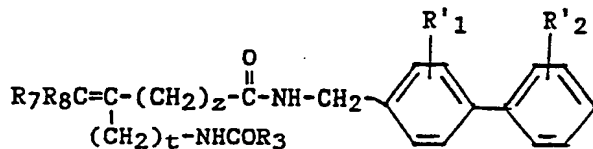
sur un aldéhyde ou une cétone de formule :



20

dans laquelle R_7 et R_8 ont les significations données ci-dessus pour (I), puis par action du composé 8, on obtient un composé de formule :

25

9''

La cyclisation de ce composé en milieu acide conduit au composé 4.

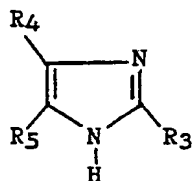
Dans ce procédé, pour préparer un composé (I) dans lequel R_1 et/ou R_2 est un groupe carboxy, le substituant R'_1 et/ou R'_2 représente préférentiellement un groupe *tert*-butoxycarbonyle.

05 Enfin, une autre alternative pour la préparation des composés (I) selon l'invention dans lequel z et t sont égaux à zéro, est le procédé par photooxydation qui est également un objet de la présente invention.

Ce dernier procédé est caractérisé en ce que :

a3) on fait agir sur un dérivé de l'imidazole de formule :

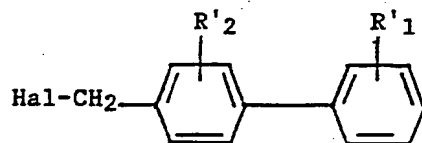
10

11

15 dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 ont les significations indiquées ci-dessus pour (I),

un dérivé du (biphényl-4-yl) méthyl de formule :

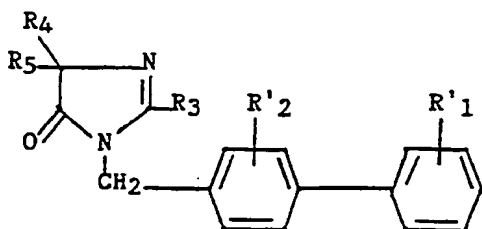
20

3

25 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R'_1 et R'_2 représentent respectivement soit R_1 et R_2 , soit un groupement précurseur de R_1 et R_2 , en présence d'oxygène et d'une irradiation UV, en milieu basique ;

b3) éventuellement, le composé ainsi obtenu de formule :

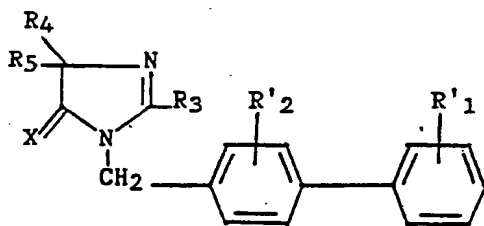
05

4'

est traité par le réactif de Lawesson [bis(méthoxy-4 phényl)-2,4 dithia-1,3 diphosphétane-2,4 disulfure-2,4] ;

c3) le composé ainsi obtenu en b3 ou en c3 de formule :

10

5'

15

est ensuite traité dans des conditions convenables pour préparer le composé (I) par transformation des groupes R'₁ et/ou R'₂ en respectivement les groupes R₁ et/ou R₂.

Le dérivé de l'imidazole 11 est soit commercial, soit connu, soit préparé par des méthodes connues, indiquées ci-dessus pour la préparation des composés 2.

20

L'étape a3) est effectuée dans un solvant inerte tel que le DMF par exemple ; pour faciliter la réaction, on peut adjoindre un produit photosensibilisant comme le bleu de méthylène.

Dans la description ci-après, le procédé comprenant les étapes a3) à c3) est appelé procédé 3.

25

Les composés (I) selon l'invention, dans lesquels R₄ et R₅ liés ensemble représentent un groupe de formule (CH₂)_pY (CH₂)_q dans lequel Y est un groupe NH, peuvent être préparés par hydrogénolyse catalytique d'un composé (I) correspondant dans lequel Y est un groupe N-R₆, R₆ étant un benzyle.

L'affinité des produits selon l'invention pour les récepteurs de l'angiotensine II a été étudiée sur un test de liaison de l'angiotensine II marquée à l'iode 125 à des récepteurs membranaires de foie de rats. La méthode utilisée est celle décrite par S. KEPPENS et al. dans Biochem. J., 1982, 208, 809-817.

On mesure la CI_{50} : concentration qui donne 50 % de déplacement de l'angiotensine II marquée, liée spécifiquement au récepteur. La CI_{50} des composés selon l'invention est inférieure à 10^{-6} M.

De plus l'effet antagoniste de l'angiotensine II des produits selon l'invention a été constaté sur différentes espèces animales dans lesquelles le système rénine-angiotensine a été préalablement activé (C. LACOUR et al., J. Hypertension, 1989, 7 (suppl.2), S33-S35).

Les composés selon l'invention sont actifs après administration par différentes voies, notamment par voie orale.

Aucun signe de toxicité n'est observé avec ces composés aux doses pharmacologiquement actives.

Ainsi les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement de différentes affections cardiovasculaires, notamment l'hypertension, la défaillance cardiaque, l'insuffisance veineuse, ainsi que dans le traitement du glaucome, des rétinopathies diabétiques, et de différentes affections du système nerveux central, l'anxiété, la dépression, les déficits mnésiques ou la maladie d'Alzheimer par exemple.

La présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'un composé selon l'invention ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable et des excipients convenables. Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, les principes actifs de formule I ci-dessus, ou leurs sels éventuels, peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des

troubles ou des maladies ci-dessus. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades ou lotions.

Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,01 et 50 mg par kg de poids du corps et par jour.

Chaque dose unitaire peut contenir de 0,1 à 1000 mg, de préférence de 1 à 500 mg, d'ingrédients actifs en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 1 à 2500 mg.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, la stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique, ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents

mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

05 Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

10 Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

15 Les compositions de la présente invention peuvent contenir, à côté des produits de formule I ci-dessus ou d'un des sels pharmaceutiquement acceptables, d'autres principes actifs tels que, par exemple, des tranquillisants ou d'autres médicaments qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles ou maladies indiquées ci-dessus.

20 Ainsi, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant plusieurs principes actifs en association dont l'un est un composé selon l'invention et le ou les autres peuvent être un composé bêta-bloquant, un antagoniste calcique, un diurétique, un antiinflammatoire non stéroïdien ou un tranquillisant.

25 Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter. Dans ces exemples, on utilise les abréviations suivantes : d signifie densité, TA signifie température ambiante, $\text{KHSO}_4\text{-K}_2\text{SO}_4$ signifie une solution aqueuse contenant 16,6 g de bisulfate de potassium et 33,3 g de sulfate de potassium pour 1 litre.

30 Les points de fusion (Fc) sont donnés en degrés Celsius ; sauf indication contraire, ils ont été mesurés sans recristallisation du produit.

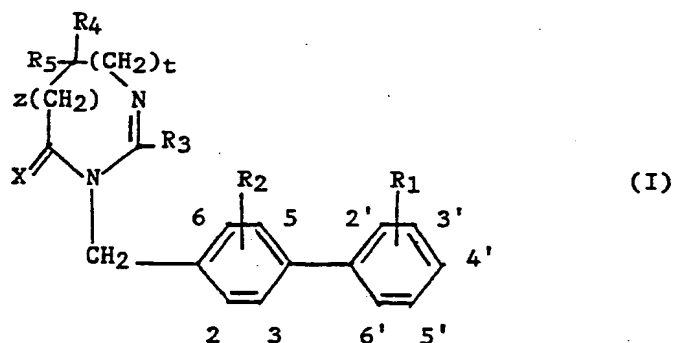
La pureté des produits est vérifiée en chromatographie sur couche mince (CCM) ou par HPLC. Les produits sont caractérisés par leur spectre RMN enregistré à 200 MHz dans le DMSO deutéré, la référence interne étant le tétraméthylsilane.

Pour l'interprétation des spectres de RMN, on emploie :

s pour singulet
 s.e. pour singlet élargi
 d pour doublet
 t pour triplet
 q pour quadruplet
 quint pour quintuplet
 sext pour sextuplet
 m pour massif ou multiplet.

Par ailleurs, im signifie imidazole.

De façon classique, les atomes d'hydrogène sont numérotés sur le biphenylyle comme représenté dans la formule suivante :



Dans les composés suivants, z et t sont nuls, sauf lorsque le composé préparé est une pyrimidinone.

EXEMPLE 1

n-butyl-2 spirocyclopentane-4 [(tert-butoxycarbonyl-2' biphenyl-4-yl) méthyl]-1 imidazoline-2 one-5.

et trifluoroacétate de n-butyl-2 [(carboxy-2' biphenyl-4-yl) méthyl]-1 spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5 - Procédé 2.

A) L'acide N-Fmoc amino-1 cyclopentane carboxylique est préparé selon le procédé décrit par CHI-DEU CHANG et al. (Int. J. Peptide Protein Res., 1980, 15, 59-66). Fc = 89-91°C.

B) N-(*tert*-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl méthyl)-(N-Fmoc amino)-1 cyclopentanecarboxamide-1.

700 mg du produit préparé à l'étape précédente sont dissous dans 8 ml de DMF et on ajoute successivement 576 mg d'aminométhyl-4

05 (*tert*-butoxycarbonyl-2') biphényle, 970 mg de BOP et une quantité suffisante de DIPEA pour amener à pH = 6.

Après 1 heure d'agitation, le milieu réactionnel est dilué par 100 ml d'acétate d'éthyle et 20 ml d'eau ; la phase organique est lavée successivement par une solution saturée de bicarbonate de sodium puis par une
10 solution KHSO₄-K₂SO₄, enfin par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de sodium, la solution est évaporée à sec. On obtient une huile m = 1,2 g.

C) N-(*tert*-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl méthyl)-(amino-1) cyclopentanecarboxamide-1.

15 Le produit obtenu à l'étape précédente est dissous dans 10 ml de DMF, puis on ajoute 1 ml de diéthylamine et on agite pendant 1 heure 15 à TA. Le milieu réactionnel est repris par 100 ml d'acétate d'éthyle et 20 ml d'eau puis la phase organique est lavée 1 fois à l'eau, 1 fois par une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de sodium
20 et évaporée à sec.

Le résidu est chromatographié sur gel de silice en éluant par le mélange acétate d'éthyle/méthanol/ammoniaque à 30% (99/1/0,5 ; v/v/v). On obtient 600 mg du produit attendu.

- IR (CHCl₃)

25 3350 cm⁻¹ : H (amide et amine)

1700 cm⁻¹ : C = O (CO₂tBu)

1650 cm⁻¹ : C = O (CONH)

Spectre RMN :

1,25 ppm : s : 9 H : tBu

30 2,15 - 1,40 ppm : m : 10 H : (C₅H₈, NH₂)

4,40 ppm : d : 2 H : CH₂-NH

7,15-7,75 ppm : m : 8 H : biphényle

8,60 : t : 1 H : NH - CH₂

D) n-butyl-2 spirocyclopentane-4 \square (tert-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl) méthyl \square -1 imidazoline-2 one-5.

394 mg du produit préparé à l'étape précédente et 250 mg d'orthoalérate d'éthyle sont mélangés dans 2 ml de DCM. On ajoute 1 goutte d'acide acétique puis on chauffe à 90°C en laissant évaporer le DCM. Après 1 heure 15, le milieu réactionnel est repris dans 50 ml d'acétate d'éthyle, 10 ml d'eau et 1 ml de solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est ensuite lavée par une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le résidu est chromatographié sur gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/toluène (1/2, v/v). On obtient 390 mg du produit attendu qui cristallise. Fc = 63-65°C.

- IR (CHCl₃) :

1710-1720 cm⁻¹ : C = O, C = O (ester et imidazoline)

1625 cm⁻¹ : C = N

Spectre RMN :

0,88 ppm : t : 3 H : CH₃ (nBu)

1,20 ppm : s : 9 H : tBu

1,35 ppm : sext : 2 H : CH₃-CH₂-

1,58 ppm : quint : 2 H : CH₃-CH₂-CH₂-

1,95-1,65 ppm : m : 8 H : cyclopentane

2,42 ppm : t : 2 H : CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-

4,78 ppm : s : 2 H : CH₂-C₆H₄-

7,20-7,80 ppm : m : 8 H : H aromatiques

- spectre de masse : MH⁺ : 461.

E) trifluoroacétate de n-butyl-2 \square (carboxy-2' biphényl-4-yl) méthyl \square -1 spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5.

180 mg du produit préparé à l'étape précédente sont traités par 3 ml de DCM et 4 ml de TFA pendant 45 minutes. Après évaporation sous vide, le résidu est repris dans l'éther. On obtient un solide blanc qui est filtré, lavé à l'éther puis séché sous vide. m = 155 mg. Fc = 176-178°C.

Spectre RMN :

0,78 ppm : t : 3 H : CH₃ (nBu)

1,25 ppm : sext : 2 H : CH₃-CH₂

- 1,50 ppm : quint : 2 H : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$
1,75-2,00 : m, 8 H : cyclopentane
2,65 ppm : t : 2 H : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$
4,83 ppm : s : 2 H : $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$
05 7,20-7,75 ppm : m : 8 H : aromatiques
- spectre de masse : MH^+ : 405

EXEMPLE 2

Trifluoroacétate de n-butyl-2 $\text{[(carboxy-2' biphenyl-4-yl) methyl]-1}$ spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5 - Procédé 1.

- 10 A) n-butyl-2 spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5.

L'ester éthylique de l'acide amino-1 cyclopentane carboxylique est préparé selon ADKINS et BILLICA (J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 3121).

- 15 Le valérimidate d'éthyle est préparé selon Mac ELVAIN (J. Amer. Chem. Soc., 1942, 64 1825-1827) puis libéré de son chlorhydrate par action du carbonate de potassium et extraction par le DCM.

- 20 L'ester éthylique de l'acide amino-1 cyclopentane carboxylique (1,57g) et le valérimidate d'éthyle (1,56 g) sont dissous dans 12 ml de xylène contenant 6 gouttes d'acide acétique. Après 6 heures et demi de chauffage à reflux, le milieu réactionnel est concentré sous vide puis le résidu est chromatographié sur gel de silice en éluant par un mélange chloroforme/méthanol/acide acétique (94/4/2 ; v/v/v). La fraction contenant le produit attendu est évaporée plusieurs fois en présence de xylène puis de benzène pour éliminer l'acide acétique. On obtient 1,91 g de produit sous forme d'une huile épaisse.

- 25 - IR (CHCl_3) :

1720 cm^{-1} : C = O

1635 cm^{-1} : C = N

Remarque : le fait de ne pas voir de bande entre 1500 et 1600 cm^{-1} indique que, dans la solution de chloroforme, le produit est une imidazolinone-5.

30

Spectre RMN :

0,92 ppm : t : 3 H : CH_3 (nBu)

1,35 ppm : sext : 2 H : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$

1,50-1,93 ppm : m : 10 H : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ et cyclopentane

2,33 ppm : t : 2 H : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$

10,7 ppm : m : NH

- spectre de masse : MH^+ : 195

05 La n-butyl-2 spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5 préparé à l'étape A, peut également être obtenue selon un autre mode opératoire décrit ci-dessous, en utilisant comme produit de départ la cyclopentanone.

a) amino-1 cyclopentanenitrile.

Cette étape est réalisée selon A. Strecker (Org. Synth., 1955, 3)

10 Dans un ballon on dissout 1,97 g du cyanure de sodium dans 3,9 ml d'eau et on ajoute une solution contenant 2,33 g de chlorure d'ammonium dans 5,9 ml d'eau et 3,5 ml d'ammoniaque à 20 %, enfin on ajoute dans le ballon 3 g de cyclopentanone dans 3,8 ml de méthanol. Après 1 heure et demie sous agitation, on porte à 60°C pendant 45 minutes puis on arrête le chauffage, 15 maintient l'agitation pendant 45 minutes puis refroidit à 25°C. On extrait plusieurs fois par du chlorure de méthylène. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre sous vide. On obtient 4 g du produit attendu sous forme huileuse.

20 L' amino-1 cyclopentane nitrile obtenu est mis en solution dans 300 ml d'acétone et l'on ajoute, sous agitation, une solution de 2,25 g d'acide oxalique dihydraté dans 200 ml d'acétone. Le précipité formé est essoré, lavé avec de l'acétone puis séché.

m = 4,71 g

Fc = 220°C.

25 Ce composé est l'hémioxalate d' amino-1 cyclopentane nitrile.

b) amino-1 cyclopentane acétamide.

Cette étape est réalisée selon J. Zabicky, (The Chemistry of Amides, Intersciences, New-York, 1970, 119).

30 5,1 g de l'oxalate obtenu à l'étape précédente sont traités en 45 minutes et sous agitation par 7,65 ml d'acide sulfurique concentré (d = 1,84). On observe un dégagement gazeux, la température augmente jusqu'à 100°C. On refroidit vers 35°C et verse sur un mélange glace-ammoniaque concentrée, (10 g/2,8 ml). La suspension formée est extraite 6 fois de suite avec du chloroforme contenant 5 % de méthanol. On ajoute 3 ml

d'ammoniaque ($d = 0,92$) à la phase aqueuse et extrait à nouveau par du chloroforme contenant du méthanol (1/0,5 ; v/v). Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, on filtre et concentre. Le produit attendu est obtenu sous forme d'un solide blanc.

05 $m = 3,79 \text{ g}$
 $F_c = 95^\circ\text{C}.$

Les résultats de l'analyse et le spectre IR permettent de confirmer la structure.

c) n-butyl-2 spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5

10 Cette étape est réalisée selon H. Takenaka et al., Heterocycles, 1989, 29 (6), 1185-89.

3 g du composé préparé à l'étape précédente sont placés dans 70 ml de THF anhydre et 3,3 ml de triéthylamine et l'on ajoute, sous agitation, 3,ml de chlorure de valéryle dans 10 ml de THF anhydre. Il se forme une
15 suspension blanche. Le composé intermédiaire formé, mais non isolé, est le (N-valéryl) amino-1 cyclopentane carboxamide. On ajoute 6 g de potasse en pastille, 7 ml d'eau et 16 ml de méthanol. On chauffe à reflux pendant 2 heures et demie puis l'on ajoute 9 g de chlorure d'ammonium. Après 15 minutes d'agitation, on concentre sous vide. Le résidu obtenu est repris
20 par 40 ml d'eau et extrait par 10 ml d'acétate d'éthyle puis 2 fois par 5 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium et filtrées. Le filtrat est concentré à sec. On obtient 4,85 g du produit attendu. Le spectre de RMN est semblable à celui décrit précédemment. On peut préparer le chlorhydrate de ce composé par addition
25 d'acide chlorhydrique concentré. Le chlorhydrate fond à 240°C en se sublimant.

B) n-butyl-2 spirocyclopentane-4 $\left[(tert\text{-butoxycarbonyl-2' biphenyl-4-yl}) \text{méthyl} \right]$ -1 imidazoline-2 one-5.

970 mg du produit obtenu à l'étape A) sont dissous dans 10 ml de DMF. On
30 ajoute 270 mg de méthylate de sodium et laisse sous agitation pendant 15 minutes à TA. On additionne 2,08 g de bromométhyl-4 (*tert*-butoxycarbonyl-2') biphenyle à la suspension puis, après 30 minutes, on chauffe à 40°C sous azote pendant 3 heures et demi. Le milieu réactionnel est repris par un mélange contenant 100 ml d'acétate d'éthyle, 10 ml d'eau et 1 ml de

solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le résidu est chromatographié sur gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/toluène (1/2 ; v/v). On obtient 1,25 g du produit attendu qui cristallise. Fc = 63-66°C.

Les spectres IR, RMN et le spectre de masse ainsi que le Rf sont identiques à ceux obtenus à l'étape D) de l'exemple 1.

C) Trifluoroacétate de n-butyl-2 [(carboxy-2' biphenyl-4-yl) méthyl]-1 spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5.

1,22 g de produit obtenu à l'étape précédente est agité pendant 40 minutes dans une solution contenant 6 ml de DCM et 8 ml de TFA. Après concentration sous vide, le résidu est repris dans de l'éther éthylique ; le précipité blanc formé est filtré, lavé à l'éther, puis séché sous vide. On obtient 1,15 g du produit attendu. Fc = 176-178°C.

Les spectres IR, RMN et spectre de masse sont identiques à ceux obtenus à l'exemple 1E, de même le Rf observé en CCM est identique.

EXEMPLE 3

Trifluoroacétate de n-butyl-2 [(carboxy-2' biphenyl-4-yl) méthyl]-1 spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5. - Procédé 3.

A) On prépare le n-butyl-2 benzimidazole selon W.O. POOL (J. Amer. Chem. Soc., 1937, 59, 178), puis on prépare le n-butyl-2 tétrahydro-4,5,6,7, benzimidazole selon M. HARTMANN et L. PANIZZON (Hel. Chim. Acta, 1938, 21, 1692-1694). Fc = 145°C.

Spectre RMN :

0,82 ppm : t : 3 H : CH₃ (nBu)
1,23 ppm : sext : 2 H : CH₃-CH₂-
1,50 ppm : quint : 2 H : CH₃-CH₂-CH₂-
1,65 ppm : s : 4 H : H₅, H₆ (tétrahydrobenzimidazole)
2,35 ppm : s ; 4 H : H₄, H₇ (tétrahydrobenzimidazole)
2,45 ppm : t : 2 H : CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-
11,1 ppm : m : NH
- spectre de masse : M⁺ : 178

B) n-butyl-2 spirocyclopentane-4 Γ (tert-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl) méthyl Γ -1 imidazoline-2 one-5.

1 g du produit préparé à l'étape précédente est dissous dans 45 ml de DMF avec 303 mg de méthylate de sodium et quelques mg de bleu de méthylène. On fait barboter de l'oxygène dans le milieu réactionnel qui est éclairé avec une lampe UV. Après 15 minutes, on ajoute 2,14 g de bromométhyl-4 (tert-butoxycarbonyl-2') biphényle puis, après 1 heure, le milieu réactionnel est repris dans 300 ml d'acétate d'éthyle additionné de 50 ml d'eau et de 5 ml de solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est ensuite lavée par une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le résidu est chromatographié sur gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/toluène (1/2, v/v). On obtient 610 mg du produit attendu qui cristallise. Fc = 62-65°C.

Les spectres IR, RMN, le spectre de masse de même que le Rf sont identiques à ceux obtenus précédemment pour le même composé.

C) Trifluoroacétate de n-butyl-2 Γ (carboxy-2' biphényl-4-yl) méthyl Γ -1 spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5.

Ce composé est obtenu par traitement en milieu acide comme décrit à la dernière étape de l'exemple 1 et de l'exemple 2. Les données physicochimiques sont identiques à celles obtenues pour le même composé préparé par les procédés 1 ou 2.

EXEMPLE 4

n-butyl-2 diméthyl-4,4 Γ (tert-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl) méthyl Γ -1 imidazoline-2 one-5.

et trifluoroacétate de n-butyl-2 Γ (carboxy-2' biphényl-4-yl) méthyl Γ -1 diméthyl-4,4 imidazoline-2 one-5 - Procédé 1.

A) n-butyl-2 diméthyl-4,4 imidazoline-2 one-5.

On prépare l'ester éthylique de l'acide alpha amino isobutyrique selon R. Jacquier et al. (Bull. Soc. Chim., France, 1971, (3), 1040-1051). 650 mg de ce composé et 780 mg de valérimidate d'éthyle sont dissous dans 8 ml de xylène contenant 4 gouttes d'acide acétique et on chauffe à reflux pendant 7 heures. Le milieu réactionnel est alors concentré sous vide et

le résidu est chromatographié sur gel de silice en éluant par un mélange chloroforme/méthanol/acide acétique (95/5/2, v/v/v). Après plusieurs évaporations avec du xylène, puis du benzène pour éliminer l'acide acétique, on obtient 560 mg du produit attendu qui cristallise. Fc = 35-38°C.

- IR (CHCl₃)

1725 cm⁻¹ : C = O

1635 cm⁻¹ : C = N

Remarque : l'absence de signal entre 1500 et 1600 cm⁻¹ confirme que le composé présent dans la solution de chloroforme est une imidazoline-2 one-5.

Spectre RMN :

0,92 ppm : t : 3 H : CH₃ (nBu)

1,20 ppm : s : 6 H : C (CH₃)₂

1,38 ppm : sext : 2 H : CH₃-CH₂

1,63 ppm : quint : 2 H : CH₃-CH₂-CH₂-

2,38 ppm : t : 2 H : CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-

10,7 ppm : m : 1 H : N-H

- spectre de masse : MH⁺ : 169

B) n-butyl-2 diméthyl-4,4 [(*tert*-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl) méthyl-1 imidazoline-2 one-5.

520 mg du produit préparé à l'étape précédente sont dissous dans 10 ml de DMF. On ajoute 167 mg de méthylate de sodium et on agite sous azote pendant 15 minutes. On ajoute ensuite 1,25 g de bromométhyl-4

(*tert*-butoxycarbonyl-2') biphényle et on laisse sous agitation à 40°C pendant 3 heures et demie. Le milieu réactionnel est repris dans 150 ml d'acétate d'éthyle puis 20 ml d'eau et 2 ml de solution de bicarbonate de sodium saturée. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le résidu est chromatographié sur gel de silice en éluant par le mélange acétate d'éthyle/toluène (1,2/2 ; v/v). On obtient 570 mg du produit attendu qui cristallise. Fc = 98-100°C.

- IR (CHCl₃) :

1710-1720 cm⁻¹ : C = O, C = O (imidazolinone, ester)

1625 cm^{-1} : C = N

Spectre RMN :

0,78 ppm : t : 3 H : CH_3 (nBu)

1,08 ppm : s : 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$

05 1,15 ppm : s : C $(\text{CH}_3)_2$ et 1,20 ppm : sext : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$) 8 H

1,45 ppm : quint : 2 H : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$

2,30 ppm : t : 2 H : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$

4,65 ppm : s : 2 H : $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$

7,15-7,65 ppm : m : 8 H : H aromatiques

10 L'étude N.O.E. (Nuclear Overhauser Effect) confirme la position des substitutions 5-one et 4,4-diméthyl sur l'imidazolinone.

- spectre de masse : MH^+ : 435

C) trifluoroacétate de n-butyl-2 $\text{[}(\text{carboxy-2' biphenyl-4-yl}) \text{méthyl-1 diméthyl-4,4 imidazoline-2 one-5}$.

15 460 mg du produit préparé à l'étape précédente sont traités par 3 ml de DCM et 4 ml de TFA pendant 45 minutes. Après concentration sous vide, le résidu est repris dans l'éther et le précipité formé est filtré, lavé à l'éther puis séché sous vide. On obtient 450 mg de produit attendu sous forme d'un solide blanc. $\text{Fc} = 168\text{-}171^\circ\text{C}$.

20 Spectre RMN :

0,82 ppm : t : 3 H : CH_3 (nBu)

1,30 ppm : sext : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ }

1,35 ppm. s : $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-}$ } 8 H

1,55 ppm : quint : 2 H : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$

25 2,62 ppm : t : 2 H : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$

4,82 ppm : s : 2 H : $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$

7,20-7,75 : m : 8 H aromatiques

- spectre de masse : MH^+ : 379

EXEMPLE 5

30 $\text{[}(\text{cyano-2' biphenyl-4-yl}) \text{méthyl-1 n-butyl-2 spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5}$.

et n-butyl-2 spirocyclopentane-4 $\text{[}((\text{tétrazolyl-5})\text{-2' biphenyl-4-yl}) \text{méthyl-1 imidazoline-2 one-5}$ - Procédé 1.

A) $\text{[(cyano-2' biphényl-4-yl) méthyl]-1 n-butyl-2 spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5}$.

On prépare sous atmosphère d'azote un mélange contenant 250 mg d'hydruure de sodium (dispersé à 80 % dans l'huile minérale) et 5 ml de DMF et on ajoute goutte à goutte une solution contenant 0,97 g de n-butyl-2 spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5 (préparé à l'exemple 2, étape A) dans 10 ml de DMF. On agite 30 minutes à TA puis on ajoute une solution de 1,5 g de bromométhyl-4 cyano-2' biphényle dans 10 ml de DMF. Après 1 heure d'agitation à TA, on évapore le DMF sous pression réduite puis on reprend le résidu par de l'acétate d'éthyle, lave la phase organique avec de l'eau puis sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore. Le résidu est chromatographié sur gel de silice en éluant par un mélange DCM/acétate d'éthyle (9/1, v/v). On récupère 1,68 g du produit attendu. Fc = 92-93°C.

B) n-butyl-2 spirocyclopentane-4 $\text{[(triphénylméthyltétrazoly-5)-2' biphényl-4-yl méthyl]-1 imidazoline-2 one-5}$.

1,56 g du produit précédent, 2,6 g d'azide de tributylétain et 30 ml de xylène sont chauffés à reflux pendant 66 heures. Le xylène est ensuite évaporé et le résidu est dissous dans 20 ml de DCM et 5 ml de THF, en ajoutant 0,8 ml de soude 10 N et, après 30 minutes d'agitation, 2,5 g de chlorure de trityle et on laisse sous agitation pendant 26 heures. Après évaporation des solvants, le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau par une solution de sulfate acide potassium à 3 % et de l'eau. On sèche et évapore. Le résidu est chromatographié sur alumine en éluant sur le mélange hexane/acétate d'éthyle (9/1 ; v/v). On obtient 1,97 g du produit attendu. Fc = 150-152°C.

C) n-butyl-2 spirocyclopentane-4 $\text{[((tétrazoly-5)-2' biphényl-4-yl) méthyl]-1 imidazoline-2 one-5}$.

1,96 g du produit préparé à l'étape précédente sont dissous dans 10 ml de méthanol et 10 ml de THF. Après refroidissement du milieu réactionnel à 5°C, on ajoute 1,5 ml d'acide chlorhydrique 4N et on agite pendant 3 heures à TA et 1 heure à 30°C. Après évaporation des solvants, le résidu est repris par de l'eau et l'on porte à pH 12 par addition de soude 10 N. La phase aqueuse est extraite par de l'éther, du toluène et à nouveau de l'éther. On acidifie la phase aqueuse jusqu'à pH 2 par addition d'acide

chlorhydrique 1 N, puis on extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et évapore. Le solide blanc obtenu est séché à 50°C sous 0,05 mm de mercure. On obtient 840 mg du produit attendu. Fc = 180-181°C.

Spectre RMN :

- 05 0,75 ppm : t : 3 H : CH₃ (nBu)
 1,10 ppm : sext : 2 H : CH₃-CH₂-
 1,20 ppm : quint : 2 H : CH₃-CH₂-CH₂-
 1,5-2 ppm : m : 8 H : -C₅H₈
 2,2 ppm : t : 2 H : CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-
 10 4,6 ppm : s : 2H : CH₂-C₆H₄-
 7 ppm : s : 4 H : CH₂-C₆H₄-
 7,35-7,7 ppm : m : 4 H : H_{3',4',5',6'} aromatiques

L'étude N.O.E. confirme la position de la substitution 5-one sur l'imidazole.

- 15 D) Sel de potassium du n-butyl-2 spirocyclopentane-4 \sqsubset ((tétrazoly-5)-2' biphenyl-4-yl) méthyl \sqsupset -1 imidazoline-2 one-5.

- On dissout 970 mg du composé obtenu à l'étape précédente dans 40 ml d'un mélange isopropanol-méthanol (1/1, v/v), on ajuste à pH 12 par addition d'une solution de potasse à 85% dans un mélange méthanol-eau
 20 (20/1, v/v). On évapore, reprend le résidu par de l'isopropanol et évapore à nouveau. Le résidu est dissous dans 20 ml d'isopropanol en chauffant légèrement, puis on laisse revenir à température ambiante. On laisse décanter, évapore le filtrat puis reprend le résidu par de l'heptane. Après trituration, le produit concrétise ; on le filtre puis lave à nouveau avec
 25 de l'heptane et sèche sous vide. On obtient 945 mg du sel de potassium attendu. Fc = 142-144°C

- Analyse élémentaire : C₂₅H₂₇KN₆O, H₂O
 calc. : C : 61,95 H : 6,03 N : 17,34
 trouvé % 62,02 6,13 17,14

30 EXEMPLE 6

Trifluoroacétate de n-butyl-2 \sqsubset (carboxy-2' biphenyl-4-yl) méthyl \sqsupset -1 (spirotétrahydropyranne-4)-4 imidazoline-2 one-5.

et n-butyl-2 (spiro tétrahydropyranne-4)-4 [(tert-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl) méthyl]-1 imidazoline-2 one-5 - Procédé 2.

A) L'acide amino-4 tétrahydropyrannecarboxylique-4 est préparé à partir de la tétrahydropyrannone-4 selon la méthode décrite dans le brevet allemand DE - 2 215 721.

B) (N-benzyloxycarbonylamino)-4 carboxy-4 tétrahydropyranne.

1,015 g du composé de l'étape A est placé dans 12 ml d'eau et traité à 10°C par 1,22 ml de diisopropyléthylamine puis 3,33 g de

N-(benzyloxycarbonyloxy) succinimide dissous dans 12 ml d'acétonitrile.

Après 1 heure 15 minutes, le milieu réactionnel est dilué par 70 ml d'acétate d'éthyle et 10 ml d'eau et on ramène à pH2 par une solution saturée de bisulfate de potassium.

Après décantation, la phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium puis évaporée sous vide. Le résidu est dilué dans 60 ml d'éther puis on ajoute 7 mmoles de dicyclohexylamine. Le précipité formé est filtré et lavé à l'éther ; on le dissout ensuite dans un mélange acétate d'éthyle-eau et on l'amène à pH 1,5 par une solution saturée de bisulfate de potassium. La phase organique est décantée, lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, évaporée sous vide et l'on obtient 1,9 g d'un solide blanc. Fc = 110-115°C.

C) N-(tert-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl méthyl) (N-benzyloxycarbonylamino)-4 tétrahydropyrannecarboxamide-4.

850 mg du composé préparé à l'étape B sont dissous dans 15 ml de DMF et on ajoute des quantités équimolaires d'aminométhyl-4 (tert-butoxycarbonyl-2') biphényle, de DIPEA puis du BOP (10% d'excès).

Après 40 minutes, le milieu est repris par 200 ml d'acétate d'éthyle et 200 ml d'eau. La phase organique est décantée puis lavée 2 fois par une solution saturée de bicarbonate de sodium, 2 fois par une solution à 5% de bisulfate de sodium puis 1 fois par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de sodium, la phase organique est évaporée sous vide. On obtient 1,8 g du produit attendu.

D) N-(tert-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl méthyl) amino-4 tétrahydropyrannecarboxamide-4.

Le produit obtenu à l'étape C est dissous dans 30 ml de méthanol. On ajoute 400 mg de Palladium à 10% sur charbon et hydrogène à pression atmosphérique. Après 1 heure, le catalyseur est filtré, puis le filtrat est concentré sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle-méthanol-ammoniaque à 33% (99/1/0,5, v/v/v). On obtient 0,93 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc. $F_c = 125-127^\circ\text{C}$.

Spectre RMN :

8,50 ppm : t : 1 H : H amide

10 7,60-7,05 ppm : m : 8 H : H aromatiques

4,25 ppm : d : 2 H : $\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 -$ 3,70-3,50 ppm : m : 4 H : CH_2 en 2 et 6 du tétrahydropyranne2,00-1,80 ppm : m : 4 H : CH_2 en 3 et 5 du tétrahydropyranne

1,05 ppm : s : 9 H : tBu

15 E) n-butyl-2 (spiro-tétrahydropyranne-4)-4 [(tert-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl) méthyl-1 imidazoline-2 one-5

On chauffe pendant 3 heures à 110°C un mélange contenant 0,9 g du composé obtenu à l'étape D, 327 mg d'orthoalérate de méthyle et 2 gouttes d'acide acétique. Le milieu réactionnel est repris par 100 ml d'acétate d'éthyle puis on lave par une solution saturée de bicarbonate de sodium, une solution saturée de chlorure de sodium puis on sèche sur sulfate de sodium et évapore l'acétate d'éthyle. Le résidu obtenu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/toluène (2/1, v/v). On obtient 550 mg du produit attendu sous forme de cire.

Spectre RMN :

7,05-7,60 ppm : m : 8 H : H aromatiques

4,63 ppm : s : 2 H : $\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 -$ 3,85-3,55 ppm : m : 4 H, CH_2 en 2 et 6 du tétrahydropyranne2,30 ppm : t : 2 H : $\text{CH}_2 - \text{C}_3\text{H}_7$

30 1,05-1,80 ppm : m : 8 H : $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$. et CH_2
en 3 et 5 du tétrahydropyranne

1,03 ppm : s : 9 H : tBu

0,75 ppm : t : 3 H : $(\text{CH}_2)_3 - \text{CH}_3$ - IR (CHCl_3)

1710-1720 cm^{-1} : C = O, C = O

1625 cm^{-1} : C = N

F) n-butyl-2 (spiro tétrahydropyranne-4)-4 \square (tert-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl) méthyl \square -1 imidazoline-2 one-5.

05 530 mg du produit obtenu à l'étape précédente sont traités par 4 ml de dichlorométhane et 5 ml de TFA pendant 45 minutes. Après évaporation sous vide, le résidu est repris dans l'éther, le précipité formé est filtré, lavé à l'éther puis séché sous vide. On obtient 510 mg du produit attendu. Fc = 159-162°C.

10 Spectre RMN :

7,80-7,10 ppm : m : 8 H : H aromatiques

4,80 ppm : s : 2 H : CH_2 - C_6H_4 -

4,00-3,75 ppm : m : 4 H, CH_2 en 2 et 6 du tétrahydropyranne

2,60 ppm : t : 2 H : CH_2 - C_3H_7

15 1,45-2,00 ppm : m : 6 H : CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3 . et CH_2
en 3 et 5 du tétrahydropyranne

1,30 ppm : sext : 2 H : CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3

0,80 ppm : t : 3 H : $(\text{CH}_2)_3$ - CH_3

EXEMPLE 7

20 Trifluoroacétate de n-butyl-2 \square (carboxy-2' biphényl-4-yl) méthyl \square -1 \square spiro (benzyl-1 pipéridine-4) \square -4 imidazoline-2 one-5.

et n-butyl-2 \square spiro (benzyl-1 piperidine-4) \square -4

\square (tert-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl) méthyl \square -1 imidazoline-2 one-5 -
Procédé 1

25 A) L'acide amino-4 benzyl-1 pipéridinecarboxylique-4 est préparé à partir de la N-benzyl pipéridone-4 selon la méthode décrite dans le brevet allemand DE- 2 215 721.

B) Amino-4 benzyl-1 pipéridinecarboxylate d'éthyle-4

30 3,80 g du composé préparé à l'étape A sont ajoutés à une solution de 13 g d'acide chlorhydrique dans 50 ml d'éthanol à 0°C puis on porte au reflux pendant 5 heures. Après concentration sous vide, le résidu est lavé à l'éther puis dissous dans un mélange éther-eau auquel on ajoute une solution saturée de carbonate de potassium pour atteindre pH 9. La phase

éthérée est décantée, lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium puis évaporée à sec. On obtient 3,50 g du produit attendu sous forme d'huile.

Spectre RMN :

- 05 7,20-7,40 ppm : m : 5 H : H aromatiques
 4,10 ppm : q : 2 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_3$
 3,45 ppm : s : 2 H : CH_2 du benzyle
 2,25-2,60 ppm : m : 4 H : CH_2 en 2 et 6 de pipéridine
 1,80-2,05 ppm : m : 2 H : } CH_2 en 3 et 5 de pipéridine
 10 1,20-1,40 ppm : m : 2 H : }
 1,12 ppm : t : 3 H : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$

C) n-butyl-2 $\text{[spiro(benzyl-1 piperidine-4)]-4 imidazoline-2 one-5}$

- Le valérimidate d'éthyle est préparé comme à l'exemple 2, étape A. On mélange 2,06 g de valérimidate d'éthyle, 3,40 g du composé préparé à l'étape B et 8 gouttes d'acide acétique, dans 15 ml de xylène et l'on chauffe à reflux pendant 6 heures. Après concentration sous vide, le résidu est chromatographié sur gel de silice en éluant par un mélange chloroforme/méthanol/acide acétique (82/15/3, v/v/v). On obtient 2,80 g du produit attendu après extraction par le chloroforme à pH 9 pour éliminer l'acide acétique. $F_c = 170\text{-}172^\circ\text{C}$

- IR (chloroforme)

1725 cm^{-1} C = O

1640 cm^{-1} C = N

Spectre RMN :

- 25 7,10-7,30 ppm : m : 5 H : H aromatiques
 3,45 ppm : s : 2 H : $\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$
 1,10-2,75 ppm : 5 m, 14 H : CH_2 en 2,3,5,6 de pipéridine et $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$
 0,80 ppm : t : 3 H : $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$

- 30 D) n-butyl-2 $\text{[spiro (benzyl-1 piperidine-4)]-4 [(tert-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl) méthyl]-1 imidazoline-2 one-5}$

A 2,78 g du composé obtenu à l'étape C, dissous dans 25 ml de DMF, on ajoute 513 mg de méthylate de sodium et, après 15 minutes, 4,16 g de bromométhyl-4 (*tert*-butoxycarbonyl-2') biphényle. On chauffe à 40°C pendant

5 heures puis le milieu réactionnel est repris par 300 ml d'acétate d'éthyle, 50 ml d'eau et 5 ml de solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est décantée, relavée une fois par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle/méthanol (95/5, v/v). On obtient 0,98 g du produit attendu. Fc : 103-106°C

- IR (CHCl₃)

1710-1725 cm⁻¹ C = O, C = O (imidazoline, ester)

1630 cm⁻¹ C = N

Spectre RMN :

7,70-7,10 ppm : m : 13 H : H aromatiques

4,70 ppm : s : 2 H : CH₂-C₆H₄-

3,55 ppm : s : 2 H : CH₂-C₆H₅

1,20-2,75 ppm : 5 m : 14 H : CH₂ en 2,3,5,6, de la pipéridine et (CH₂)₃-CH₃

1,15 ppm : s : 9 H : tBu

0,85 ppm : t : 3 H : (CH₂)₃-CH₃

E) Trifluoroacétate de n-butyl-2 [carboxy-2' biphényl-4-yl) méthyl]-1 [spiro(benzyl-1 pipéridine-4)]-4 imidazoline-2 one-5.

350 mg du composé obtenu à l'étape D sont dissous dans 4 ml de dichlorométhane et 5 ml de TFA. Après 45 minutes, le milieu est concentré sous vide puis le résidu est repris dans un mélange éther-hexane, le précipité formé est filtré, lavé à l'éther et séché sous vide. On obtient 350 mg du produit attendu. Fc = 198-200°C

Spectre RMN :

7,05-7,75 ppm : m : 13 H : H aromatiques

4,75 ppm : s : 2 H : CH₂-C₆H₄-

4,40 ppm : s : 2 H : CH₂-C₆H₅

3,20-3,60 ppm : m : 4 H : CH₂ en 2 et 6, de la pipéridine

2,35 ppm : t : 2 H : CH₂-CH₂-CH₂-CH₃

2,20-1,40 ppm : 3 massifs : CH₂ en 3 et 5 de la pipéridine et CH₂-CH₂-CH₂-CH₃

1,25 ppm : sext : 2 H : CH₂-CH₂-CH₂-CH₃

0,80 ppm : t : 3 H : $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$

EXEMPLE 8

Ditrifluoroacétate de n-butyl-2 $\text{[(carboxy-2' biphényl-4-yl méthyl)-1 (spiropipéridine-4)-4 imidazoline-2 one-5}$.

05 et butyl-2 $\text{[spiropipéridine-4]-4 [(tert-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl) méthyl]-1 imidazoline-2 one-5}$

A) n-butyl-2 (spiropipéridine-4)-4 $\text{[(tert-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl) méthyl]-1 imidazoline-2 one-5}$

10 300 mg du composé de l'exemple 7, étape D sont dissous dans 10 ml de méthanol. On ajoute 180 mg de Palladium à 10% sur charbon et on hydrogène pendant 3 heures à pression atmosphérique. On filtre la catalyseur et le filtrat est concentré sous vide. On obtient 200 mg du produit attendu.

Spectre RMN :

15 7,20-7,75 ppm : m : 8 H : H aromatiques
4,75 ppm : s : 2 H : $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$
3,00-1,70 ppm : 3 massifs pour les 4 CH_2 de la pipéridine
2,40 ppm : t : 2 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$
1,60 ppm : quint : 2 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$
1,35 ppm : sext : 2 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$
20 1,20 ppm : s : 9 H : tBu
0,90 ppm : t : 3 H : $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$

B) Ditrifluoroacétate de n-butyl-2 $\text{[(carboxy-2' biphényl-4-yl) méthyl]-1 (spiropipéridine-4)-4 imidazoline-2 one-5}$.

25 160 mg du produit obtenu à l'étape A sont agités dans 3 ml de dichlorométhane et 4 ml d'acide trifluoroacétique, pendant 45 minutes. On concentre sous vide, le résidu est repris dans l'éther. On obtient une gomme puis une mousse après séchage sous vide (150 mg). Fc = 80-85°C

Spectre RMN :

30 7,15-7,80 ppm : m : 8 H : H aromatiques
4,75 ppm : s : 2 H : $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$
3,20-1,60 ppm : 3 massifs : 4 CH_2 de la pipéridine
2,40 ppm : t : 2 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$
1,50 ppm : quint : 2 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$

1,30 ppm : sext : 2 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$

0,80 ppm : t : 3 H : $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$

EXEMPLE 9

05 Trifluoroacétate de n-butyl-2 $\text{[(carboxy-2' biphényl-4-yl) méthyl]-1}$
diphényl-4,4 imidazoline-2 one-5.

et n-butyl-2 diphényl-4,4 $\text{[(tert-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl)}$
méthyl]-1 imidazoline-2 one-5 - Procédé 1

A) Chlorhydrate de valéramidine

10 6 g de chlorhydrate de valérimidate d'éthyle sont ajoutés à une
solution de 6,75 g d'ammoniac dans 80 ml de méthanol à 0°C. Après 18 h.
le milieu réactionnel est concentré sous vide et l'on obtient le produit
attendu sous forme d'un solide blanc.

B) n-butyl-2 diphényl-4,4 imidazoline-2 one-5

15 Ce composé est préparé selon le mode opératoire décrit par J. NYITRAI
et K. LEMPET dans Tetrahedron, 1969, 25, 4265-4275, à partir du benzile
et du chlorhydrate de valéramidine. $T_c = 135^\circ\text{C}$

- IR (CHCl_3)

1725 cm^{-1} C = O

1640 cm^{-1} C = N

20

Spectre RMN :

7,20-7,50 ppm : m : 10 H : H aromatiques

2,50 ppm : t : 2 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$

1,65 ppm : quint : 2 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$

1,35 ppm : sext : 2 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$

25

0,90 ppm : t : 3 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$

11 ppm : s.e. : NH

C) n-butyl-2 diphényl-4,4 $\text{[(tert-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl)}$
méthyl]-1 imidazoline-2 one-5.

30 Ce composé est préparé selon le procédé habituel par action sur le
composé préparé à l'étape B du bromométhyl-4 (tert-butoxycarbonyl-2')
biphényle, en présence de méthylate de sodium dans le DMF.

- IR (CHCl_3)

1715-1725 cm^{-1} C = O, C = O (ester, imidazolinone)

1635 cm^{-1} C = N

Spectre RMN :

7,25-7,80 ppm : m : 18 H : H aromatiques

4,85 ppm : s : 2 H : $\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$

05 2,60 ppm : t : 2 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$

1,75 ppm : quint : 2 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$

1,40 ppm : sext : 2 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$

1,15 ppm : s : 9 H : tBu

0,90 ppm : t : 3 H : CH_3 du n-butyle

10 D) Trifluoroacétate de n-butyl-2 $\text{[(carboxy-2' biphényl-4-yl) méthyl]-1}$
diphényl-4,4 imidazoline-2 one-5.

500 mg du produit préparé à l'étape C sont traités par 2,5 ml de
dichlorométhane et 2,5 ml d'acide trifluoroacétique à 20°C, pendant 40
minutes. Après concentration sous vide, le résidu est repris par un mélange
15 éther-hexane, le précipité formé est filtré, lavé à l'hexane et séché. On
obtient 440 mg du produit attendu. Fc = 55-60°C

Spectre RMN :

7,15-7,80 ppm : m : 18 H : H aromatiques

4,85 ppm : s : 2 H : $\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$

20 2,60 ppm : t : 2 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$

1,70 ppm : quint : 2 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$

1,40 ppm : sext : 2 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$

0,90 ppm : t : 3 H : CH_3 du butyle

EXEMPLE 10

25 Trifluoroacétate de n-butyl-2 $\text{[(carboxy-2' biphényl-4-yl) méthyl]-3}$
spirocyclopentane-6 dihydro-5,6 1H pyrimidinone-4.

A) Acide (amino-1 cyclopentyl) acétique.

L'acide cyclopentylidène acétique est préparé selon G.A.R. KON et R.P.
LINSTEAD, J. Chem. Soc., 1925, 127, 616. Dans un autoclave, on place 740
30 mg de cet acide et 5 ml d'ammoniaque à 20% et on chauffe à 150°C pendant
24 heures. Après évaporation des solvants, on chromatographie le résidu
sur une colonne de silice en éluant par un mélange DCM-méthanol-solution

aqueuse d'ammoniaque à 20% (70/30/1, v/v/v). On obtient 330 mg de l'acide attendu.

B) (Amino-1 cyclopentyl) acétate d'éthyle

05 On dissout 330 mg d'acide dans 10 ml d'éthanol. On refroidit dans un bain de glace et on sature par de l'acide chlorhydrique gazeux. Après 24 heures à reflux, on évapore le milieu réactionnel, reprend le résidu par une solution de carbonate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle puis on sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore. On obtient 312 mg de l'ester attendu.

10 C) n-butyl-2 spirocyclopentane-6 dihydro-5,6 1H pyrimidinone-4

On porte à reflux un mélange contenant 310 mg du composé obtenu à l'étape B, 348 mg de valérimidate d'éthyle, 10 ml de xylène et 6 gouttes d'acide acétique. On ajoute à nouveau, après 2 heures et 18 heures, 348 mg de valérimidate d'éthyle et après 24 heures de reflux au total, on évapore le milieu réactionnel puis on chromatographie sur silice en éluant par un mélange DCM-méthanol (97/3, v/v). On obtient 153 mg du produit attendu.

15 D) n-butyl-2 $\left[(tert\text{-}butoxycarbonyl\text{-}2' \text{ biphenyl-4-yl}) \text{ methyl} \right]\text{-}3$ dihydro-5,6 1 H pyrimidinone-4.

20 On prépare sous atmosphère d'azote un mélange de 10 ml de DMF et de 40 mg d'hydruure de sodium à 80% dans l'huile. On ajoute goutte à goutte, à température ambiante, 144 mg du composé préparé à l'étape C, dissous dans 5 ml de DMF. Après 30 minutes sous agitation, on ajoute 288 mg de bromométhyl-4 *tert*-butoxycarbonyl-2' biphenyle dissous dans 5 ml de DMF.

25 On laisse 2 heures sous agitation puis on évapore, reprend le résidu par de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore, puis on purifie par chromatographie sur colonne, en éluant par un mélange hexane-acétate d'éthyle (85/5, v/v). On obtient 174 mg du produit attendu.

30 E)

On refroidit 10 ml d'acide trifluoroacétique par un bain d'eau glacée et l'on ajoute 161 mg du composé préparé à l'étape D. On laisse sous agitation pendant 30 minutes puis on évapore. On reprend le résidu par de l'éther éthylique puis on évapore à nouveau. Cette opération est répétée

puis on sèche le résidu sous vide. On obtient 140 mg du composé attendu, sous forme de poudre amorphe. $F_c = 108-115^\circ\text{C}$

Spectre RMN :

- 05 0,9 ppm : t : 3 H : $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$
 1,1 à 2,1 ppm : m : 12 H : cyclopentane et $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$
 2,7 ppm : t : 2 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$
 3,1 ppm : s : 2 H : $-\text{CH}_2\text{-CO}$
 5,1 ppm : s : 2 H : $\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$
 7,2 à 7,8 ppm : m : 8 H : H aromatiques

10 EXEMPLE 11

n-butyl-2 spirocyclopentane-4 \sqcap (*tert*-butoxycarbonyl-2' biphenyl-4-yl) méthyl \sqcap -1 imidazoline-2 thione-5

et trifluoroacétate n-butyl-2 \sqcap (carboxy-2' biphenyl-4-yl) méthyl \sqcap -1 spirocyclopentane-4 imidazoline-2 thione-5.

- 15 A) n-butyl-2 spirocyclopentane-4 \sqcap (*tert*-butoxycarbonyl-2' biphenyl-4-yl) méthyl \sqcap -1 imidazoline-2 thione-5.

- 20 5,63 g du composé, préparé à l'exemple 1, étape D, sont mis en solution dans 40 ml de toluène anhydre et traité à 80°C sous azote par 3 g de réactif de Lawesson. Après 6 heures, la réaction est filtrée et concentrée. On chromatographie sur silice en éluant par un mélange DCM-acétate d'éthyle (95/5, v/v). On obtient le produit attendu sous forme d'une huile qui cristallise à froid. $m = 4,5$ g. $F_c = 77-79^\circ\text{C}$.

Spectre RMN :

- 25 0,90 ppm : t : 3 H : CH_3 (n-Bu)
 1,20 ppm : s : 9 H : tBu
 1,35 ppm : sext : 2 H : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$
 1,60 ppm : quint : 2 H : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$
 1,80-2,10 ppm : m : 8 H : cyclopentane
 2,60 ppm : t : 2 H : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$
 30 5,35 ppm : s : 2 H : $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$
 7,25-7,80 ppm : m : 8 H : H aromatiques

B) trifluoroacétate n-butyl-2 \square (carboxy-2' biphényl-4-yl) méthyl \square -1 spirocyclopentane-4 imidazoline-2 thione-5.

225 mg du composé obtenu à l'étape A sont traités par 5 ml de DCM et 5 ml de TFA pendant 30 minutes. Après concentration, le résidu est repris dans l'éther. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre jaune qui est essorée puis rincée par de l'hexane. m = 160 mg. Fc = 185-190°C

- Spectre de masse : MH⁺ : 421

Spectre RMN :

0,78 ppm : t : 3 H : CH₃ (n-Bu)
 1,20 ppm : sext : 2 H : CH₃-CH₂
 1,50 ppm : quint : 2 H : CH₃-CH₂-CH₂-
 1,75-2,00 ppm : m : 8 H : cyclopentane
 2,40 ppm : t : 2 H : CH₃-CH₂-CH₂-CH₂
 5,20 ppm : s : 2 H : CH₂-C₆H₄-
 7,00-7,65 ppm : m : 8 H : H aromatiques

EXEMPLE 12

n-butyl-2 (spiroindane-2)-4 \square (tert-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl) méthyl \square -1 imidazoline-2 one-5.

et n-butyl-2 \square (carboxy-2' biphényl-4-yl) méthyl \square -1 (spiroindane-2)-4 imidazoline-2 one-5 - Procédé 1.

A) L'acide amino-2 indane-2 carboxylique est préparé selon R.M. Pinder, J. Med. Chem., 1971, 14, 9, 892, et l'ester éthylique correspondant est ensuite préparé selon Adkins (réf. citée à l'exemple 2A).

B) n-butyl-2 (spiroindane-2)-4 imidazoline-2 one-5.

2,78 g d'ester éthylique, préparé à l'étape A et 2,5 g de valérimidate d'éthyle sont mis en solution dans 20 ml de xylène en présence de 60 μ l d'acide acétique et portés à reflux pendant 3 heures. On rajoute 500 mg de valérimidate d'éthyle et maintient le reflux pendant 3 heures supplémentaires. Le milieu réactionnel est concentré puis chromatographié sur silice en éluant par un mélange hexane-acétate d'éthyle-acide acétique (3/8/0,3 ; v/v/v). Les fractions pures sont réunies et évaporées avec du toluène. On obtient 3,07 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc. Fc = 148-150°C.

Spectre RMN :

0,90 ppm : t : 3 H : CH₃ (n-Bu)1,2-1,7 ppm : m : 4 H : CH₂-CH₂-CH₃2,4 ppm : t : 2 H : CH₂-(CH₂)₂-CH₃05 2,8-3,2 ppm : q : 4 H : 2CH₂ (indane)4,90 ppm : s, 2 H : CH₂-C₆H₄-

7,2 ppm : m : 4 H : H aromatiques

C) n-butyl-2 (spiroindane-2)-4 \square (tert-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl) méthyl \square -1 imidazoline-2 one-5.

10 Le composé obtenu à l'étape précédente est mis en solution dans 20 ml de DMF anhydre et traité par 450 mg de méthylate de sodium sous azote. Après 20 minutes à température ambiante, on ajoute 3,6 g de bromométhyl-4 (tert-butoxycarbonyl-2') biphényle et on laisse sous agitation à 40°C pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est concentré puis on effectue les lavages habituels et on chromatographie sur silice en éluant par 15 dichlorométhane-acétate d'éthyle (95/5, v/v) le composé attendu sous forme d'une mousse (m = 1,84 g)

Spectre RMN

0,80 ppm : t : 3 H : CH₃ n-Bu

20 1,20 ppm : s : 9 H : tBu

1,20-1,60 ppm : m : 4 H : CH₂-CH₂-CH₃2,40 ppm : t : 2 H : CH₂-(CH₂)₂-CH₃2,9-3,3 ppm : q : 4 H : 2CH₂ (indane)4,80 ppm : s : 2 H : N-CH₂-C₆H₄-

25 7,20-7,80 ppm : m : 12 H : H aromatiques

D) n-butyl-2 \square (carboxy-2' biphényl-4-yl) méthyl \square -1 (spiroindane-2)-4 imidazoline-2 one-5.

1,71 du composé obtenu à l'étape précédente est mis en solution dans 15 ml de DCM et traité par 20 ml de TFA. Après 30 minutes, le milieu réactionnel est concentré puis repris par de l'éther. Après trituration, 30 le solide obtenu est essoré, rincé par de l'éther et séché. On obtient 1,42 g du produit attendu. Fc = 217-218°C

Spectre RMN :

0,70 ppm : t : 3 H : CH₃ (n-Bu)

1,10-1,50 ppm : m : 4 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$

2,30 ppm : t : 2 H : $\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$

2,8-3,3 ppm : q : 4 H : 2CH_2 (indane)

4,70 ppm : s : 2 H : $\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$

05 7,1-7,7 ppm : m : 12 H : H aromatiques

D'autres composés selon l'invention ont été préparés selon l'un des procédés décrit ci-dessus. Ils sont rassemblés dans le tableau 1. La structure de chacun de ces composés est conforme à l'analyse de leur spectre RMN.

10 EXEMPLE 13

n-butyl-2 $\text{[((imidazolyl-1 carbonyl)-2' biphényl-4-yl) méthyl]-1}$ spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5.

(I : $\text{R}_1 = \text{-C(=O)-N}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{n-C}_4\text{H}_9$,



$\text{CR}_4\text{R}_5 = \text{cyclopentane}$, $\text{X} = \text{O}$)

On agite à température ambiante pendant 72 heures un mélange contenant 404 mg du composé préparé à l'exemple 1 étape E, 15 ml de THF et 260 mg de carbonyldiimidazole. Le milieu réactionnel est évaporé, repris par de l'acétate d'éthyle, lavé par de l'eau puis par une solution de chlorure de sodium, on obtient 420 mg de produit qui sont purifiés par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange DCM-acétate d'éthyle (70/30, v/v) pour obtenir le composé attendu.

m = 230 mg

25 Fc = 120°C

EXEMPLE 14

n-butyl-2 $\text{[((cyano-3 méthyl-2 isothiouréidométhyl)-2' biphényl-4-yl) méthyl]-1}$ spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5.



(I : $R_1 = -\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{SCH}_3)=\text{N}-\text{CN}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = n\text{-C}_4\text{H}_9$,
 $\text{CR}_4\text{R}_5 = \text{cyclopentane}$, $X = \text{O}$)

A) $\text{[}(\text{aminométhyl-2' biphényl-4-yl}) \text{méthyl}]$ -1 n-butyl-2
 spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5.

Ce composé est obtenu par hydrogénation du composé, préparé à l'exemple 5.

1 g du composé, préparé à l'exemple 5 étape A, est placé dans 15 ml de méthanol absolu et 2,3 ml d'éthanol en présence de (0,5 g) Palladium sur charbon à 5 % et on hydrogène à température ambiante pendant 24 heures. Après traitement on obtient 730 mg du produit attendu sous forme huileuse.

B)

On porte à reflux pendant 24 heures un mélange contenant 300 mg du composé préparé à l'étape précédente et 113 mg de N-cyanimido-S,S-diméthyl-dithiocarbonate dans 3 ml d'éthanol. Après le traitement habituel, le milieu réactionnel est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un mélange DCM-acétate d'éthyle (50/50, v/v). Le produit attendu est isolé sous forme d'un solide blanc.

$m = 307 \text{ mg}$

$F_c = 83^\circ\text{C}$

EXEMPLE 15

n-butyl-2 $\text{[}((\text{cyano-2 guanidinométhyl})\text{-2' biphényl-4-yl}) \text{méthyl}]$ -1 spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5.



(I : $R_1 = \text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{CN}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = n\text{-C}_4\text{H}_9$,
 $\text{CR}_4\text{R}_5 = \text{cyclopentane}$, $X = \text{O}$)

Ce composé est obtenu à partir du composé, préparé à l'exemple précédent. On met 200 mg du composé dans 10 ml d'éthanol absolu, on sature par de l'ammoniac vers 10°C , puis on chauffe à 80°C en autoclave pendant 1 nuit. Après concentration à sec du milieu réactionnel, on effectue une

chromatographie sur silice en éluant par un mélange DCM-méthanol (95/5, v/v). On obtient 130 mg du produit attendu.

$F_c = 100^\circ\text{C}$.

EXEMPLE 16

05 trifluorométhylsulfonate de n-butyl-2 spirocyclopentane-4 \square
(trifluorométhylsulfonylamino-2' biphényl-4-yl) méthyl \square -1 imidazoline-2
one-5.

(I : $R_1 = -\text{NHSO}_2\text{CF}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = n\text{-C}_4\text{H}_9$, $\text{CR}_4\text{R}_5 = \text{cyclopentane}$, $X = \text{O}$)

A) méthyl-4 nitro-2' biphényle.

10 On mélange 11,2 g de nitro-2 bromobenzène et 15 g de iodo-4 toluène,
on chauffe à 195°C et on laisse sous agitation à cette température pendant
3 heures et demie. Après retour à température ambiante, on reprend par du
DCM, porte à reflux et filtre la solution chaude sur célite R puis on
évapore le DCM.

15 $m = 6,5 \text{ g}$

$E_b = 80\text{-}120^\circ\text{C}$ sous 0,2 mm Hg, $n_D^{24} = 1,6042$.

B) bromométhyl-4 nitro-2' biphényle.

20 On porte à reflux pendant 5 heures un mélange contenant 6,5 g de
méthyl-4 nitro-2' biphényle, 5,42 g de NBS, 118 mg de azo-bis
isobutyronitrile et 500 ml de tétrachlorocarbène. On refroidit à 0°C ,
essore et concentre le filtrat pour obtenir 9 g d'un produit huileux
utilisé tel quel à l'étape suivante.

C) n-butyl-2 \square (nitro-2' biphényl-4-yl) méthyl \square -1 spirocyclopentane-4
imidazoline-2 one-5.

25 On prépare un mélange contenant 260 mg d'hydruure de sodium à 80 % dans
5 ml de DMF et l'on ajoute à température ambiante sous azote 500 mg de
n-butyl-2 spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5, préparé à l'exemple 2
étape A. Après 15 minutes sous agitation, on ajoute 901 mg de bromométhyl-4
nitro-2' biphényle dans 5 ml de DMF et on maintient sous agitation pendant
30 24 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec, repris par un mélange
eau-acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate
de sodium et filtrée puis on évapore l'acétate d'éthyle. Le produit obtenu

est chromatographié sur silice en éluant par un mélange DCM/acétate d'éthyle (9/1, v/v). On obtient 500 mg du produit attendu.

D) $\left[\text{(amino-2' biphényl-4-yl) méthyl} \right] \text{-1 n-butyl-2 spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5.}$

05 450 mg du produit obtenu à l'étape précédente sont placés dans 10 ml de méthanol, en présence de Palladium sur charbon à 5 %, à température ambiante pour être hydrogéné. Après filtration du catalyseur et évaporation, on obtient 240 mg du produit attendu.

E)

10 Dans 4 ml de DCM, on mélange 225 mg du produit obtenu à l'étape précédente, 0,1 ml de triéthylamine et l'on ajoute, sous argon, à -78°C , 0,2 ml d'anhydride trifluorométhylsulfonique puis on laisse revenir à température ambiante. Le milieu réactionnel est lavé par de l'eau, une solution de carbonate acide de sodium, puis séché et concentré. On obtient
15 150 mg d'un solide blanc amorphe.

Spectre RMN

0,4-1,3 ppm : m, 7 H : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$

1,4-2,3 ppm : m, 10 H : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ et cyclopentane

4-4,8 ppm : système AB, 2H : $\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$

20 7-7,6 ppm : m, 8 H : aromatiques

8,3 ppm : s, 1 H : -NH

10 ppm : s.e., 1 H : $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$

EXEMPLE 17

Trifluorométhylsulfonate de n-butyl-2 spirocyclopentane-4

25 $\left[\text{(trifluorométhylsulfonylaminométhyl-2' biphényl-4-yl) méthyl} \right] \text{-1 imidazoline-2 one-5.}$

(I : $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CF}_3$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{n-C}_4\text{H}_9$, $\text{CR}_4\text{R}_5 = \text{cyclopentane}$, $\text{X} = \text{O}$)

La préparation est réalisée à partir de l' $\left[\text{(aminométhyl-2' biphényl-4-yl) méthyl} \right] \text{-1 n-butyl-2 spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5}$, préparé à l'exemple 14 étape A. 322 mg de ce composé et 0,122 ml de triéthylamine sont placés dans 3,4 ml de DCM à -70°C et l'on ajoute 0,294 ml d'anhydride trifluorométhylsulfonique. On laisse revenir à température ambiante, verse dans de l'acide acétique dilué, on extrait par DCM, on
30

sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le DCM. Le résidu est chromatographié 2 fois sur silice en éluant par DCM-acétate d'éthyle (95/5, v/v) puis 99,5/0,5 ; v/v).

On obtient m = 90 mg

05

Fc = 90°C

Spectre RMN

0,4-1,2 ppm : m, 7 H : $-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_3}$

1,3-2,45 ppm : m, 10 H : $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ et cyclopentane

4,1-5 ppm : m 4 H : $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{C}_6\text{H}_4-$ et $\text{NH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{C}_6\text{H}_4-$

10

7,1-7,7 ppm : m, 8 H : H aromatiques

8,4 ppm : s, 1 H : NH

EXEMPLE 18

n-butyl-2 \square ((N-hydroxy-acétamide)-2' biphenyl-4-yl) méthyl \square -1
spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5.

15

(I : $\text{R}_1 = -\text{CO}-\text{NHOH}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = n\text{-C}_4\text{H}_9$, $\text{CR}_4\text{R}_5 = \text{cyclopentane}$, $\text{X} = \text{O}$)

Le composé préparé à l'exemple 2, est libéré de son sel d'acide trifluoroacétique en reprenant ce composé dans un mélange acétate d'éthyle-eau et en amenant la solution à pH 6 par addition d'une solution saturée de carbonate acide de sodium. La phase organique est lavée par une solution de chlorure de sodium saturée, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée pour donner la base libre sous forme de solide blanc.

20

450 mg de ce composé sont mis en solution dans du chloroforme, on ajoute 860 ml de chlorure de thionyle à 0°C et on laisse sous agitation à température ambiante pendant 2 heures. La solution est concentrée et les traces de chlorure de thionyle éliminée par distillation azéotropique avec du toluène. Le chlorure d'acide ainsi obtenu est ajouté goutte à goutte en solution dans le DMF à une solution contenant 200 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine et 700 μl de DIPEA dans 10 ml de DMF. Après 2 heures à 0°C, le milieu réactionnel est concentré, repris par 100 ml de DCM et 50 ml d'eau. On amène à pH 7, extrait la phase organique puis on la sèche sur sulfate de sodium. Après filtration, la solution est concentrée. Le produit obtenu est recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-éther éthylique-hexane.

25

30

m = 360 mg

Fc = 85°C

EXEMPLE 19

05 n-butyl-2 spirocyclopentane-4 \lceil (ureido-2' biphényl-4-yl) méthyl \rceil -1
imidazoline-2 one-5.

(I : R₁ = NHCONH₂, R₂ = H, R₃ = n-C₄H₉, CR₄R₅ = cyclopentane, X = O)

10 Ce composé est préparé en utilisant la méthode décrite par B.B. Kobu
et al. dans Org. Synth., 1957, 37, 52 à partir de 1' \lceil (amino-2'
biphényl-4-yl) méthyl \rceil -1 n-butyl-2 spirocyclopentane-4 imidazoline-2
one-5, préparé à l'exemple 14 étape A.

15 1 g de ce dernier est mis en solution dans 50 ml d'acide chlorhydrique
6N et traité par de l'isocyanate de potassium pendant 1 heure à 5°C. Le
milieu réactionnel est concentré, repris par de l'acétate d'éthyle, lavé
par du carbonate acide de sodium puis par une solution saturée de chlorure
de sodium. Après séchage sur sulfate de sodium et filtration, la solution
est concentrée et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur
silice en éluant par un mélange DCM-méthanol (9/1, v/v).

m = 600 mg

Spectre RMN

20 0,85 ppm : t, 3 H : CH₂-CH₃
1,35 ppm : sext, 2 H : CH₂-CH₃
1,6 ppm : quint, 2 H : CH₂-CH₂-CH₃
1,7-2 ppm : m, 8 H : cyclopentane
2,45 ppm : t, 2 H : CH₂-CH₂-CH₂-CH₃
25 4,8 ppm : s, 2 H : -CH₂-C₆H₄-
6,05 ppm : s, 2 H : NH₂
7-8 ppm : m, 9 H : 8 H aromatiques + NHCO

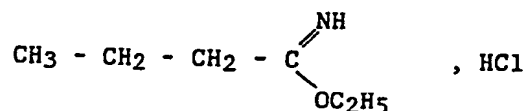
EXEMPLES 20 ET 21

30 \lceil (carboxy-2' biphényl-4-yl) méthyl \rceil -1 n-propyl-2 spirocyclohexane-4
imidazoline-2 one-5.

et \lceil (N-cyanocarboxamide-2' biphényl-4-yl) méthyl \rceil -1 n-propyl-2
spirocyclohexane-4 imidazoline-2 one-5.

(I : $R_1 = \text{CO-NH-CN}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = n\text{-C}_3\text{H}_7$, $\text{CR}_4\text{R}_5 = \text{cyclohexane}$, $X = \text{O}$).

A) Chlorhydrate de butyrimidate d'éthyle



05

Ce composé est préparé selon Mc Elvain (J. Amer. Chem. Soc., 1942, 64, 1825-1827).

A une solution de 10,6 g de gaz chlorhydrique dans 20 ml d'éthanol anhydre, on ajoute à 0°C, 23 ml de butyronitrile puis, après abandon du milieu réactionnel 4 jours à 0°C, on le verse, sous agitation, sur 200 ml d'éther anhydre à 0°C ; le précipité formé est filtré, lavé à l'éther puis séché sous vide. On obtient 25,8 g du produit attendu.

10

B) Butyrimidate d'éthyle.

16 g d'imidate obtenu à l'étape A sont dissous dans 100 ml de dichlorométhane et 50 ml d'eau et on ajoute 15 g de carbonate de potassium. Après décantation, le dichlorométhane est séché sur carbonate de potassium puis évaporé à sec sans chauffer.

15

C) Ester éthylique de l'acide amino-1 cyclohexane.

L'acide amino-1 cyclohexane carboxylique est commercial. 15 g de cet aminoacide sont ajoutés à 0°C à une solution de 23 g de gaz chlorhydrique dans 150 ml d'éthanol anhydre. On chauffe au reflux pendant 5 heures, puis on concentre à sec le milieu réactionnel et on le reprend par de l'éther. Le solide blanc obtenu est filtré, lavé à l'éther puis dissous dans un mélange de 300 ml d'éther et 100 ml d'eau. On amène à pH 9 par addition d'une solution de carbonate de potassium. La phase organique est décantée, lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium puis évaporée à sec. On obtient 14 g du produit attendu sous forme d'une huile.

20

25

D) n-propyl-2 spirocyclohexane-4 imidazoline-2 one-5.

30

14 g du produit obtenu à l'étape C sont dissous dans 200 ml de xylène contenant 0,6 ml d'acide acétique. On ajoute la moitié de l'imidate obtenu à l'étape B et on chauffe à reflux. Après 1 heure et demie, on ajoute la

moitié de l'imidate restant puis le dernier quart après 4 heures. Après 7 heures de reflux au total, le milieu est évaporé à sec. Le solide obtenu est repris dans de l'hexane, filtré, lavé à l'éther puis séché.

On obtient 10,3 g de l'imidazolinone attendue.

05

Fc = 124-125°C.

- IR (CHCl₃)

1715 cm⁻¹ : C = O

1635 cm⁻¹ : C = N

10

Note : Le composé présent dans la solution est bien une imidazolinone-5, d'après les valeurs des bandes IR.

E) n-propyl-2 spirocyclohexane-4 [(tert-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl) méthyl]-1 imidazoline-2 one-5.

15

A 0,24 g d'hydrure de sodium à 80 % dans l'huile, en suspension dans 10 ml de diméthylformamide, on ajoute 970 mg d'imidazolinone obtenue à l'étape D. Après 20 minutes d'agitation sous azote, on ajoute en 5 minutes 1,91 g de bromométhyl-4 tertbutoxycarbonyl-2' biphényle, préparé selon la demande de brevet européen 324 377. Après 1 heure d'agitation, le milieu est concentré sous vide de moitié et repris par 100 ml d'acétate d'éthyle puis par 20 ml d'eau. La phase organique est décantée, lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle-toluène. On obtient 2,10 g du produit attendu sous forme de cire.

20

- IR (CHCl₃)

25

1705-1715 cm⁻¹ : C = O, C = O (ester, imidazolinone)

1635 cm⁻¹ : C = N

L'analyse du spectre RMN confirme la structure.

F) [(carboxy-2' biphényl-4-yl) méthyl]-1 n-propyl-2 spirocyclohexane-4 imidazoline-2 one-5. (Exemple 20).

30

1,25 g de l'ester tertibutylique obtenu à l'étape E sont agités 45 minutes dans un mélange de 11 ml de dichlorométhane et 15 ml d'acide trifluoroacétique. Après concentration sous vide, le résidu est repris dans de l'éther. Le solide formé est filtré, lavé à l'éther puis séché. On obtient 1,04 g de solide blanc.

Fc = 170-172°C

Spectre RMN

7,10-7,80 ppm : m, 8 H : aromatiques

4,90 ppm : s, 2 H : N-CH₂-C₆H₄-

05 2,45 ppm : t, 2 H : CH₃-CH₂-CH₂-

1,40-1,80 ppm : m, 12 H : spirocyclohexane + CH₃-CH₂-CH₂-

0,90 ppm : t, 3 H : CH₃-CH₂-CH₂-

10 1,60 g du trifluoroacétate obtenu précédemment sont dissous dans 150 ml d'acétate d'éthyle plus 20 ml d'eau. On ajoute de la soude 1N pour obtenir pH 5,0. La phase organique est décantée, lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium puis évaporée à sec. Le résidu solide est repris dans de l'éther éthylique filtré et séché.

m = 1,14 g

15 Fc = 208-210°C.

G) [(N-cyanocarboxamide-2' biphényl-4-yl) méthyl]-1 propyl-2 spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5. (Exemple 21).

20 A 300 mg du composé préparé à l'étape précédente en suspension dans 5 ml de DCM, on ajoute 0,54 ml de chlorure de thionyle. Après 1 heure et demie, le milieu réactionnel est concentré sous vide, puis évaporé 2 fois avec du benzène. Le chlorure d'acide ainsi obtenu est dissous dans 2 ml de dioxanne et ajouté à 42 mg de cyanamide en solution dans 1 ml de dioxanne contenant 0,2 ml de soude 10 N. Après 1 heure et demie, le milieu réactionnel est dilué par 150 ml d'acétate d'éthyle, 20 ml d'eau et on amène à pH 5 par de l'acide acétique, la phase organique est décantée, lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium puis évaporée à sec. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange chloroforme/méthanol/acide acétique (90/8/2, v/v). On obtient 160 mg du produit attendu sous forme solide.

30 - IR (KBr)

2150 cm⁻¹ : C ≡ N

- spectre de masse

MH⁺ : 429.

Spectre RMN

- 7,20-7,70 ppm : m, 8 H : aromatiques
 4,75 ppm : s, 2 H : N-CH₂-C₆H₄-
 2,40 ppm : t, 2 H : CH₃-CH₂-CH₂-
 1,30-1,80 ppm : m, 12 H : CH₃-CH₂-CH₂- et spirocyclohexane
 05 0,85 ppm : t, 3 H : CH₃-CH₂-CH₂

EXEMPLE 22

[N-(carboxy-4 thiazol-1,3 yl-2 acétamide)-2' biphényl-4-yl
 méthyl]-1 n-propyl-2 spirocyclohexane-4 imidazoline-2 one-5.



CR₄R₅ = cyclohexane, X = O

Ce composé est préparé à partir du composé, obtenu à l'exemple 20.

- 15 L' amino-2 éthoxycarbonyl-4 thiazole-1,3 est préparé selon B. Plouvier
 et al., J. Heterocycl. Chem., 1989, 26 (6), 1646.

A) [N-(carbethoxy-4) thiazol-1,3-2-yl)- acétamido) méthyl]-1
 n-propyl-2 spirocyclohexane-4 imidazoline-2 one-5.

- 20 A une solution de 404 mg du composé préparé à l'exemple 20 et 190 mg
 de dérivé du thiazole dans 4 ml de DCM et 1 ml de DMF, on ajoute 500 mg
 de BOP et 0,14 ml de triéthylamine. On agite 40 heures à température
 ambiante puis 7 heures à 50°C. Le milieu réactionnel est repris dans 50
 ml d'acétate d'éthyle et on lave 2 fois par une solution KHSO₄-K₂SO₄ puis
 2 fois par une solution saturée de bicarbonate de sodium puis 1 fois par
 une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de
 25 sodium, la phase organique est concentrée sous vide et le résidu est
 chromatographié sur silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle-
 toluène. On obtient 120 mg du produit attendu.

Fc = 96-98°C

B)

- 30 A 110 mg du produit obtenu à l'étape précédente, dissous dans 1 ml de

méthanol et 1 ml de dioxanne, on ajoute 0,5 ml de soude 2 N. Après 35 minutes d'agitation, le milieu réactionnel est dilué par 10 ml d'eau et 60 ml d'acétate d'éthyle et on amène à pH 5 par addition d'acide chlorhydrique 1 N. La phase organique est décantée, lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée. Le résidu est repris dans l'éther, filtré et séché.

m = 100 mg

Fc = 145-148°C

Spectre RMN

8,0 ppm : s, 1 H : H en 5 du thiazole

7,1-7,7 ppm : m, 8 H : H aromatiques

4,7 ppm : s, 2 H : N-CH₂-C₆H₄-

2,25 ppm : t, 2 H : CH₂-CH₂-CH₃

1,2-1,8 ppm : m, 12 H : cyclohexane et CH₂-CH₂-CH₃

0,85 ppm : t, 3 H : CH₂-CH₂-CH₃

EXEMPLE 23

n-butyl-2 [((cyano-2 guanidinocarbonyl)-2' biphenyl-4-yl) méthyl]-1 spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5.

(I : R₁ = CONH-C(=N)-CN, R₂ = H, R₃ = n-C₄H₉,
CR₄R₅ = cyclopentane, X = O).

On prépare le chlorure d'acide du composé obtenu à l'exemple 2 : 1 g de ce composé est placé dans 20 ml de DCM en présence de 1,8 ml de chlorure de thionyle et agité à température ambiante pendant 2 heures.

Après concentration du milieu, on reprend par du benzène puis concentre à nouveau. Le produit brut isolé est ensuite utilisé. On le mélange à 417 mg de dicyanodiamide, 0,5 ml de soude 10 N, 0,5 ml d'eau et 10 ml de dioxanne puis on laisse sous agitation pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est repris par de l'eau et de l'acétate d'éthyle, on ajoute du carbonate de potassium puis concentre. Le résidu obtenu est chromatographié sur silice

en éluant par un mélange DCM-méthanol (95/5, v/v). On isole 100 mg du produit attendu.

Fc = 105°C.

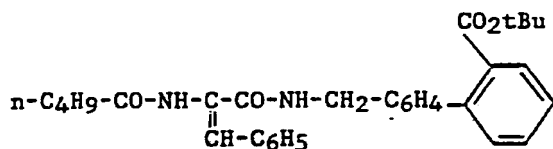
EXEMPLE 24

05 trifluoroacétate de benzylidène-4 n-butyl-2 \square (carboxy-2')
biphényl-4-yl méthyl \square -1 imidazoline-2 one-5.

(I : R₁ = CO₂H, R₂ = H, R₃ = n-C₄H₉, R₄R₅ = =CH-C₆H₅, X = O).

A) (benzylidène-1 valérylamino-1 méthylamidométhyl)-4 biphényl-2
tert-butylcarboxylate.

10



15

A partir de la N-Boc α -dehydro (L) phénylalanine, on prépare la
N-carboxyanhydride de α -dehydro (L) phénylalanine selon R. Jacquier et al.,
Tetrahedron Lett., 1984, 25 (26), 2775. p. A 430 mg de ce composé en
solution dans 5 ml de THF on ajoute 644 mg de aminométhyl-4 biphényl-2'
tert-butyl carboxylate, on agite 2 heures à température ambiante puis on
ajoute 1 ml d'orthoalérate de méthyle et évapore à sec, sous vide sans
chauffer. le résidu est chauffé 3 heures à 100°C, concentré sous vide, puis
chromatographié sur silice en éluant par un mélange hexane-acétate d'éthyle
(4/1, v/v). On obtient 580 mg d'un solide blanc.

20

Fc = 154°C.

Spectre RMN

25

1,3 ppm : s, 9 H : t-Bu

0,65 ppm : t, 3 H : CH₃ (n-Bu)

2 ppm : t, 2 H : CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-CO

4,4 ppm : d, 1 H : CH₂-NH

6,8 ppm : s, 1 H : CH (=CH-C₆H₅)

30

B) benzylidène-4 n-butyl-2 \square (tert-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl)
méthyl \square -1 imidazoline-2 one-5.

440 mg du composé obtenu à l'étape A sont dissous dans 1 ml d'acide acétique et chauffés pendant 30 minutes à 100°C.

On évapore à sec sous vide et chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange hexane-acétate d'éthyle (4/1, v/v). On obtient 130 mg du produit attendu sous forme huileuse.

Spectre RMN

4,9 ppm : s, 2 H : CH_2 (N- CH_2 - C_6H_4 -)

C)

On dissout 100 mg du composé obtenu à l'étape précédente dans 1 ml de DCM et on ajoute 1 ml d'acide trifluoroacétique puis on laisse sous agitation 40 minutes à température ambiante et évapore sous vide. On reprend plusieurs fois par DCM puis évapore. Par addition d'éther éthylique, un solide blanc précipite.

m = 101 mg

Fc = 85°C

spectre de masse

MH⁺ : 439

Spectre RMN

0,82 ppm : t, 3 H : CH_3 (n-Bu)

1,3 ppm : sext, 2 H : CH_3 - CH_2 -

1,6 ppm : m, 2 H : CH_3 - CH_2 - CH_2 -

2,6 ppm : t, 2 H : CH_3 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -

4,82 ppm : s, 2 H : CH_2 - C_6H_4 -

7,05 ppm : s, 1 H, = CH - C_6H_5

7,2-8,2 ppm : m, 13 H : aromatiques

EXEMPLE 25

benzylidène-4 \square (carboxy-2') biphényl-4-yl méthyl \square -1 phényl-2 imidazoline-2 one-5.

(I : $\text{R}_1 = \text{CO}_2\text{H}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_4\text{R}_5 = =\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$, X = O).

A) benzylidène-4 phényl-2 oxazolone-5.

On dissout 1,8 g d'acide hippurique et 0,4 g de bicarbonate de potassium dans 4 ml d'anhydride acétique, on chauffe quelques minutes à 50°C puis on refroidit à température ambiante et l'on ajoute 1,49 g de

benzaldehyde. Après 1 heure à température ambiante, on ajoute 20 ml d'eau distillée à 80°C. Le solide qui précipite est essoré, lavé à l'eau, à l'éthanol puis séché. On obtient 1,24 g du produit attendu sous forme d'un solide jaune.

05

Fc = 215°C.

Spectre RMN

7,4 ppm : s, 1 H : =CH-C₆H₅

8,1-8,4 ppm : m, 10 H : aromatiques

B) (benzoylamino-1 benzylidène-1 méthylamidométhyl)-4 biphényl-2'

10

tert-butyl carboxylate.

On chauffe à 110°C pendant 3 heures un mélange contenant 500 mg du composé obtenu à l'étape précédente, 570 mg d'aminométhyl-4 biphényl-2' *tert*-butyl carboxylate et 10 ml de pyridine. On évapore sous vide, reprend par du chloroforme puis évapore à nouveau. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange hexane-acétate d'éthyle (3/1 puis 2/1, v/v). On obtient 106 mg du produit attendu sous forme d'un solide jaune.

15

Spectre RMN

1,1 ppm : s, 9 H : t-Bu

4,35 ppm : t, 2 H : -CH₂-NH

20

7,05-7,06 ppm : m, 19 H : H aromatiques + C₆H₅-CH=

8,65 ppm : t, 1 H : NH-CH₂

9,9 ppm : s, 1 H : NH-CH=

C)

On chauffe pendant 6 heures à reflux dans 5 ml d'acide acétique un mélange de 1,2 g du composé obtenu à l'étape précédente et 1,1 g d'acétate de sodium fraîchement fondu. On laisse refroidir, puis on précipite par addition de chloroforme un insoluble. Le filtrat est évaporé et le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange chloroforme-méthanol (98/2, v/v). Le solide obtenu est recristallisé dans l'éther éthylique.

30

m = 692 mg

Fc = 120°C

Spectre RMN

4,95 ppm : s, 2 H : CH₂-C₆H₄-

7,1-8,3 ppm : m, 19 H : H aromatiques + =CH-C₆H₅

EXEMPLES 26 ET 27

n-butyl-2 [((méthyl-2 tétrazol-5-yl)-2' biphényl-4-yl) méthyl]-1
spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5. (Exemple 26).

05 et n-butyl-2 [((méthyl-1 tétrazol-5-yl)-2' biphényl-4-yl) méthyl]-1
spirocyclopentane-4 imidazoline-2 one-5. (Exemple 27).

Dans 10 ml de DMF, on mélange 500 mg du composé préparé à l'exemple
5, et 58 mg d'hydruide de sodium, on agite pendant 30 minutes puis on ajoute
179 mg d'iodure de méthyle et 2 ml de DMF et on laisse sous agitation à
10 température ambiante pendant 4 heures. On concentre le milieu réactionnel,
reprend à l'eau, puis extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche sur sulfate
de sodium, filtre et évapore le solvant. Le résidu est chromatographié sur
silice en éluant par un mélange hexane-acétate d'éthyle (6/4, v/v). On
isole 2 fractions :

15 90 mg du composé de l'exemple 26
et 184 mg du composé de l'exemple 27

Spectres RMN

Exemple 26

0,7 ppm : t, 3 H : CH₃- (n-Bu)
20 1,2 ppm : sext, 2 H : CH₃-CH₂-
1,4 ppm : quint, 2 H : CH₃-CH₂-CH₂-
1,5-1,9 ppm : m, 8 H : cyclopentane
2,25 ppm : t, 2 H : CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-
4,15 ppm : s, 3 H : N-CH₃
25 4,6 ppm : s, 2 H : -N-CH₂-C₆H₄-
7 ppm : système AA', BB', 4 H : CH₂-C₆H₄-
7,3-7,75 ppm : m, 4 H : CH₂-C₆H₄-C₆H₄-

Exemple 27

0,7 ppm : t, 3 H : CH₃ (n-Bu)
30 1,15 ppm : sext, 2 H : CH₃-CH₂-
1,38 ppm : quint, 2 H : CH₃-CH₂-CH₂-
1,5-1,9 ppm : m, 8 H : cyclopentane
2,2 ppm : t, 2 H : CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-

3,35 ppm : s, 3 H : N-CH₃
4,6 ppm : s, 2 H : N-CH₂-C₆H₄
7 ppm : système AA', BB', 4 H : N-CH₂-C₆H₄-
7,4-7,8 ppm : m, 4 H : CH₂-C₆H₄-C₆H₄-

05 EXEMPLE 28

n-butyl-2 spirocyclopentane-6 [((tétrazolyl-5)-2' biphényl-4-yl)
méthyl] -3 4(1H)-dihydro-5,6 pyrimidinone-4.

A) cyclopentylidène acétate d'éthyle.

10 Dans 40 ml de benzène, on met 6 g d'hydrure de sodium à 80 % et l'on
ajoute goutte à goutte 57,1 ml de triéthyl phosphonoacétate d'éthyle à une
température inférieure à 35°C. Après 1 heure à température ambiante, on
ajoute goutte à goutte 24,3 ml de cyclopentanone. On chauffe à 65°C pendant
15 minutes puis on refroidit à température ambiante et décante la liqueur
surnageante. On ajoute 25 ml de benzène, chauffe à 65°C pendant 15 minutes,
15 refroidit, décante puis on récupère la liqueur surnageante. L'opération
est répétée 1 fois. Par évaporation des liqueurs, on obtient 42 g de
produit attendu qui est distillé.

Eb = 102°C sous 11 mm de mercure

m = 22,8 g

20 B) (amino-1 cyclopentyl) acétamide.

On ajoute 150 ml d'ammoniac gazeux à 20 g de cyclopentylidène acétate
d'éthyle préparé précédemment et on chauffe à 150°C pendant 72 heures. Le
produit obtenu après évaporation est purifié par chromatographie sur silice
en éluant par un mélange DCM-méthanol-ammoniac à 20 % (90/10/1, v/v/v).
25 Le produit obtenu est dissous dans DCM, séché sur sulfate de sodium. On
filtre et évapore le DCM pour obtenir 7,2 g de produit attendu.

C) n-butyl-2 spirocyclopentane-6 4(1H)-dihydro-5,6 pyrimidinone-4.

On chauffe à 100°C pendant 18 heures un mélange contenant 4,57 g
d'(amino-1 cyclopentyl) acétamide préparé précédemment, 25 ml
30 d'orthoalérate de méthyle et quelques gouttes d'acide acétique. Après
évaporation de l'orthoalérate en excès, le résidu est repris par un
mélange acétate d'éthyle-bicarbonate de sodium puis lavé par une solution

aqueuse de chlorure de sodium, séché que sulfate de sodium puis purifié par chromatographie sur silice en éluant par un mélange DCM-méthanol (98/2, v/v).

m = 5 g

05

Spectre RMN

0,75 ppm : t, 3 H : CH₃ (nBu)

1,2 ppm : sext, 2 H : CH₃-CH₂-

1,3-1,8 ppm : m, 10 H : CH₃-CH₂-CH₂ et cyclopentane

2 ppm : t, 2 H : CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-

10

2,15 ppm : s, 2 H : CH₂-CO

9,95 ppm : s.e., 1 H : NH

Ce composé est celui obtenu à l'exemple 10, étape C.

D) n-butyl-2 spirocyclopentane-4 [(triphénylméthyl tétrazoly1-5)-2' biphényl-4-yl méthyl]-1 pyrimidinone-6.

15

On mélange pendant 30 minutes sous azote 327 mg d'hydruure de sodium à 80 % dans 30 ml de DMF et 1,5 g de la pyrimidinone préparée précédemment et l'on ajoute 5,27 g de bromométhyl-4 (triphénylméthyltétrazoly1-5)-2' biphényle. Après 4 heures sous agitation à température ambiante, on évapore les solvants, reprend par de l'acétate d'éthyle et de l'eau, sèche sur sulfate de sodium et concentre. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle-hexane (3/7, v/v).

20

m = 3,2 g

E)

25

3 g du composé obtenu à l'étape précédente sont placés dans 15 ml de méthanol et on refroidit par un bain eau-glace, on ajoute 2,2 ml d'HCl 4N et on laisse 5 heures sous agitation à température ambiante. Après évaporation, on reprend par de l'acétate d'éthyle et de l'eau puis ajoute de la soude pour atteindre un pH basique (pH 11). On laisse decanter, lave la phase aqueuse par de l'éther éthylique et du toluène, puis à nouveau de l'éther. On amène cette phase aqueuse à pH 5 par addition d'acide chlorhydrique dilué puis on extrait par de l'acétate d'éthyle, sèche et concentre. Le produit obtenu est purifié sur silice en éluant par un mélange DCM-méthanol (95/5, v/v). On obtient 800 mg du produit attendu.

30

Spectre RMN

0,85 ppm : t, 3 H : CH₃ (nBu)1,30 ppm : sext, 2 H : CH₃-CH₂1,40-1,95 ppm : m, 10 H : cyclopentane et CH₂-CH₂-CH₂-CH₃05 2,30 ppm : t, 2 H : CH₂-CH₂-CH₂-CH₃2,55 ppm : s, 2 H : CH₂-CO4,95 ppm : s, 2 H : N-CH₂-C₆H₄-7,05 ppm : m, 4 H : CH₂-C₆H₄-7,55-7,82 ppm : m, 4 H : CH₂-C₆H₄-C₆H₄-

10 EXEMPLE 29

Trifluoroacétate de n-butyl-2 [(carboxy-2' biphenyl-4-yl) méthyl]-3 spirocyclopentane-5 5(1H)-dihydro-5,6 pyrimidinone-4.

A) cyano-1 cyclopentane carboxylate d'éthyle.

Ce composé est préparé selon Helv. Chim. Acta, 1952, 35 (7), 2561.

15 On dissout 9,2 g de sodium dans 200 cm³ d'éthanol absolu. La moitié de la solution d'éthylate de sodium formée est versée dans une ampoule. A la moitié restant on ajoute 24,88 g de cyanoacétate d'éthyle et on porte à reflux.

20 Dans une autre ampoule, on verse 43,19 g de dibromo-1,4 butane, on ajoute goutte à goutte et simultanément au milieu réactionnel la solution d'éthylate de sodium et le dibromo-1,4 butane. Après la fin de l'addition on maintient le reflux pendant 2 heures. On évapore, reprend par un mélange éther éthylique-eau, lave par une solution saturée de chlorure de sodium puis sèche. Le produit obtenu distille à 115-120°C sous 11 mm de mercure

25 m = 24 g

B) aminométhyl-1 cyclopentane carboxylate d'éthyle.

Ce composé est préparé par hydrogénation catalytique du cyano-1 cyclopentane carboxylate d'éthyle.

30 20 g de cyano-1 cyclopentane carboxylate d'éthyle sont placée dans 200 ml d'éthanol à 10 % d'ammoniac et hydrogénés à 60°C sous une pression de 100 bars en présence de Rhodium sur alumine pendant 72 heures. Après filtration sur cellite R et évaporation, le résidu est chromatographié sur

silice en éluant par un mélange DCM-méthanol-ammoniaque à 20 % (98/2/0,5 ; v/v/v)

m = 12,8 g

C) n-butyl-2 spirocyclopentane-5 4(1H)-dihydro-5,6 pyrimidinone-4.

05 On porte à reflux pendant 13 heures un mélange contenant 13,12 g du composé obtenu à l'étape précédente, et 13,5 g de valérimidate d'éthyle dans 100 ml de xylène contenant quelques gouttes d'acide acétique. On évapore le milieu réactionnel, reprend par de l'acétate d'éthyle et une solution de carbonate de sodium à 10 %, puis sèche et concentre.

10 m = 14 g

Fc = 89-91°C

Spectre RMN

0,80 ppm : t, 3 H : CH₃ (nBu)

1,10-1,80 ppm : m, 12 H : CH₃-CH₂-CH₂- et cyclopentane

15 2,05 ppm : t, 2 H : CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-

3,20 ppm : s, 2 H : CH₂ (pyrimidinone)

10 ppm : 1 H, s : NH-CO

D) n-butyl-2 spirocyclopentane-5 [(tert-butoxycarbonyl-2' biphényl-4-yl) méthyl-7-3 4(1H)-dihydro-5,6 pyrimidinone-4.

20 500 mg du produit obtenu à l'étape précédente sont placés dans 40 ml de DMF, en présence de 115 mg d'hydruure de sodium à 80 % dans l'huile, sous argon et agités à température ambiante pendant une demi-heure. On ajoute 1,08 g de bromométhyl-4 tert-butoxycarbonyl-2' biphényle et on maintient 2 heures sous agitation. Après évaporation, le résidu est repris par un

25 mélange acétate d'éthyle-eau, lavé par une solution saturée de chlorure de sodium, puis séché, concentré et chromatographié sur silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle-hexane (3/7, v/v)

m = 280 mg

E)

30 250 ml de l'ester terbutylique préparé à l'étape précédente sont dissous dans 10 ml de DCM. On refroidit dans un bain d'eau glacée, puis ajoute 5 ml d'acide trifluoroacétique froid et laisse une heure sous agitation à froid, puis 1 heure à température ambiante. On évapore sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'éther éthylique puis

éaporé. L'opération est répétée 3 fois puis on reprend le résidu d'évaporation par de l'hexane, triture puis décante l'hexane. On reprend par de l'éther éthylique et filtre le précipité.

m = 190 mg

05

Fc = 153-155°C

Spectre RMN

0,85 ppm : t, 3 H : CH₃ (nBu)

1,35 ppm : sext, 2 H : CH₃-CH₂-

1,45-2,20 ppm : m, 10 H : CH₃-CH₂-CH₂- et cyclopentane

10

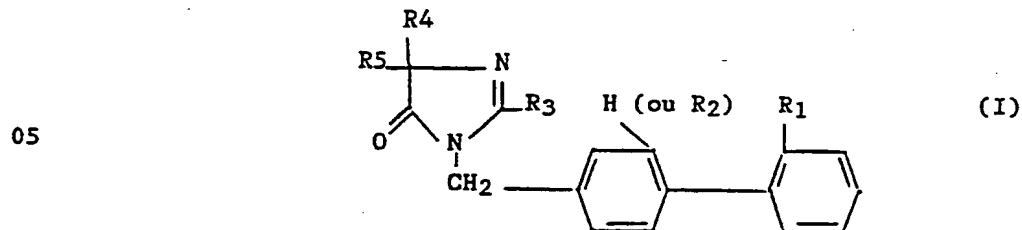
2,80 ppm : t, 2 H : CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-

3,80 ppm : s, 2 H : CH₂ (pyrimidinone)

5,15 ppm : s, 2 H : N-CH₂-

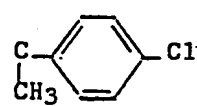
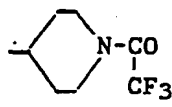
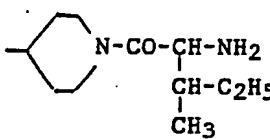
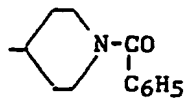
7,25 ppm : m, 8 H : aromatiques

Tableau 1



	(ex.)	R ₁	R ₃	CR ₄ R ₅	Sel	F° C
10	(30)	CO ₂ H	n-C ₄ H ₉	cyclohexane	TFA	172-174
	(31)	CO ₂ CH ₃	n-C ₄ H ₉	cyclopentane	-	86-87
15	(32)*	CO ₂ H	n-C ₄ H ₉	C(CH ₃)C ₆ H ₅	TFA	55-60
	(33)	CO ₂ H	n-C ₄ H ₉	C(C ₂ H ₅) ₂	TFA	82-84
20	(34)	CO ₂ H	n-C ₃ H ₇	cyclopentane	TFA	164
	(35)	(**)	n-C ₄ H ₉	cyclopentane	-	163-164
	(36)	CO ₂ H	C ₆ H ₅	cyclopentane	TFA	178
25	(37)	CO ₂ H	n-C ₄ H ₉	cycloheptane	TFA	160-162
	(38)	CO ₂ H	CH ₃	cyclopentane	TFA	140
30	(39)	CO ₂ H	n-C ₄ H ₉	cyclopropane	-	204-205
	(40)	tétrazolyl-5	-CH ₂ -CH ₂ -	cyclopentane	-	110
			CH=CH ₂			

[illegible]

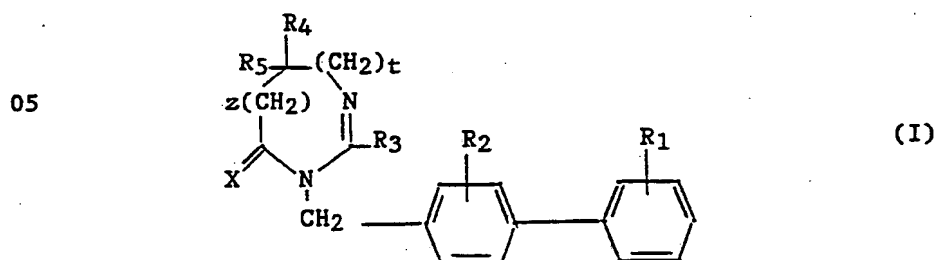
	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
	:	(55)*	:	CO ₂ H	:	n-C ₄ H ₉	:		:	TFA	:	105	:
	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
05	:	(56)	:	CO ₂ H	:	n-C ₄ H ₉	:		:	TFA	:	95-105	:
	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
	:	(57)	:	CO ₂ H	:	n-C ₄ H ₉	:		:	TFA	:	125-135	:
10	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
	:	(58)	:	CO ₂ H	:	n-C ₄ H ₉	:		:	TFA	:	85-90	:
	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:

** : R₁ = H et R₂ = CO₂H

* Ces composés ont un carbone asymétrique et sont isolés sous forme d'un mélange d'isomères optiques.

REVENDICATIONS.

1. Un composé de formule :

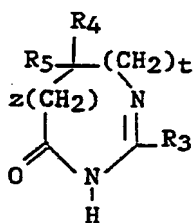


10 dans laquelle :

- R₁ et R₂ sont semblables ou différents et représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un groupe choisi parmi un alkyle en C₁-C₆, un alcoxy en C₁-C₄, un amino, un aminométhyle, un carboxy, un alcoxycarbonyle dans lequel l'alcoxy est en C₁-C₄, un cyano, un tétrazolyle, un méthyltétrazolyle, un méthylsulfonylamino, un trifluorométhylsulfonylamino, un trifluorométhylsulfonylaminométhyle, un N-cyano-acétamide, un N-hydroxy-acétamide, un N-((carboxy-4) thiazol-1,3-yl-2) acétamide, un uréido, un cyano-2 guanidinocarbonyle, un cyano-2 guanidinométhyle, un imidazol-1-yl-carbonyle, un cyano-3 méthyl-2 isothiouréidométhyle, à la condition qu'au moins l'un des substituants R₁ ou R₂ soit différent de l'hydrogène ;
 - R₃ représente un hydrogène, un alkyle en C₁-C₆, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un alcényle en C₂-C₆, un cycloalkyle en C₃-C₇, un phényle, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₃, un phénylalcényle dans lequel l'alcényle est en C₂-C₃, lesdits groupes phényles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un alkyle en C₁-C₄, un halogénoalkyle en C₁-C₄, un polyhalogénoalkyle en C₁-C₄, un hydroxyle ou un alcoxy en C₁-C₄ ;
- 20
25
30

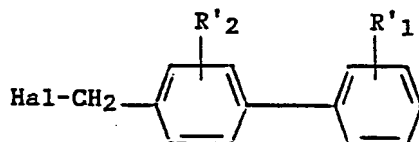
- 05 - R_4 et R_5 représentent chacun indépendamment un alkyle en C_1-C_6 , un phényle, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C_1-C_3 , lesdits groupes alkyle, phényle et phénylalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un groupe choisi parmi un perfluoroalkyle en C_1-C_4 , un hydroxyle, un alcoxy en C_1-C_4 ;
- ou R_4 et R_5 ensemble forment un groupe de formule $=CR_7R_8$, dans laquelle R_7 représente l'hydrogène, un alkyle en C_1-C_4 ou un phényle, et R_8 représente un alkyle en C_1-C_4 ou un phényle ;
- 10 - ou encore R_4 et R_5 liés ensemble représentent, soit un groupe de formule $(CH_2)_n$, soit un groupe de formule $(CH_2)_pY(CH_2)_q$, dans lequel Y est, soit un atome d'oxygène, soit un atome de soufre, soit un atome de carbone substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 , un phényle ou un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C_1-C_3 , soit un groupe
- 15 $N-R_6$ dans lequel R_6 représente un hydrogène, un alkyle en C_1-C_4 , un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C_1-C_3 , un alkylcarbonyle en C_1-C_4 , un halogénoalkylcarbonyle en C_1-C_4 , un polyhalogénalkylcarbonyle en C_1-C_4 , un benzoyle, un alpha aminoacyle ou un groupe N-protecteur, ou R_4 et R_5 liés ensemble
- 20 avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un indane ou un adamantane ;
- $p + q = m$;
- n est un nombre entier compris entre 2 et 11 ;
- m est un nombre entier compris entre 2 et 5 ;
- 25 - X représente un atome d'oxygène ou atome de soufre ;
- z et t sont nuls ou l'un est nul et l'autre représente un ; et ses sels.
- 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 est en position ortho et représente un groupe carboxy ou tétrazolyle et R_2
- 30 est l'hydrogène.
- 3. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, caractérisé en ce que R_4 et R_5 constituent avec le carbone auquel ils sont liés un cyclopentane ou un cyclohexane.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R_3 représente un groupe alkyle droit en C_1-C_6 .
5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que X est l'oxygène.
- 05 6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que $z = t = 0$.
7. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est le n-butyl-2 spirocyclopentane-4 $\overline{\text{[(tétrazolyl-5)-2' biphenyl-4-yl]}}$ méthyl $\overline{\text{[7-1 imidazoline-2 one-5]}}$ ou l'un de ses sels avec des acides
- 10 ou des bases.
8. Procédé pour la préparation d'un composé (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que :
- a1) on fait réagir un dérivé hétérocyclique de formule :



2

dans laquelle z, t, R_3 , R_4 et R_5 ont les significations indiquées pour (I) dans la revendication 1, sur un dérivé du (biphenyl-4-yl) méthyl de formule :

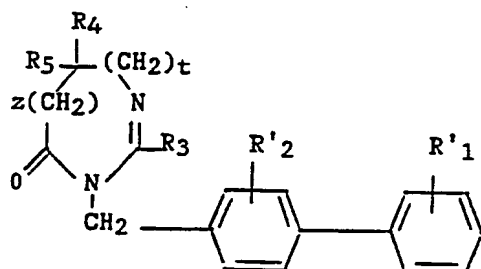


3

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R'_1 et R'_2 représentent respectivement soit R_1 et R_2 , soit un groupement précurseur de R_1 et R_2 ;

b1) éventuellement, le composé ainsi obtenu de formule :

05

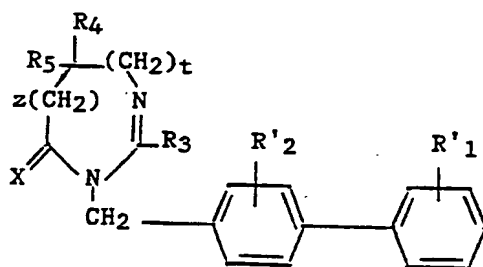
4

est traité par le réactif de Lawesson [bis(méthoxy-4 phényl)-2,4 dithia-1,3 diphosphétane-2,4 disulfure 2,4] ;

10

c1) le composé obtenu en a1) ou en b1), de formule :

15

5

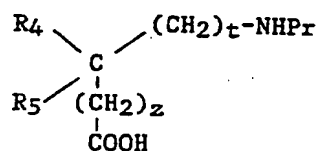
dans laquelle X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, est traité pour préparer le composé (I) par transformation des groupes R'1 et/ou R'2 en respectivement, les groupes R1 et/ou R2.

20

9. Procédé pour la préparation d'un composé (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que :

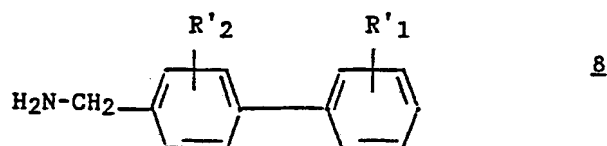
a2) on fait réagir un aminoacide de formule :

25

7

dans laquelle z, t, R₄ et R₅ ont les significations indiquées pour (I) dans la revendication 1 et dont la fonction amine est protégée par le groupe Pr, sur un dérivé (biphényl-4-yl) méthylamine de formule :

05

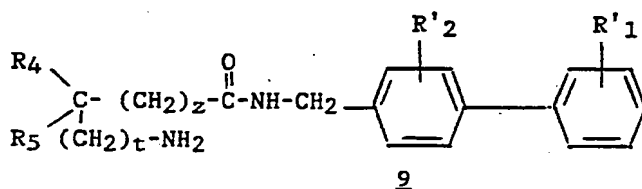


10

dans laquelle R'₁ et R'₂ représentent respectivement soit R₁ et R₂, soit un groupement précurseur de R₁ et R₂ ;

b2) après déprotection de l'amine, le composé ainsi obtenu de formule:

15

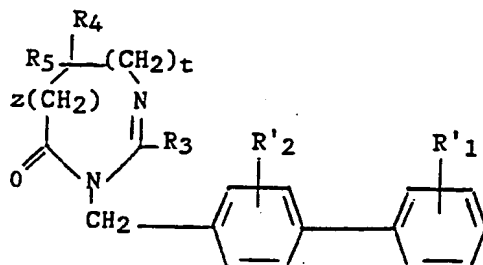


20

est ensuite traité par un ortho-ester d'alkyle de formule R₃C(OR)₃ (10) dans laquelle R₃ a la signification indiquée pour (I) dans la revendication 1 et R est un alkyle en C₁-C₄ ;

c2) éventuellement, le composé ainsi obtenu de formule :

05

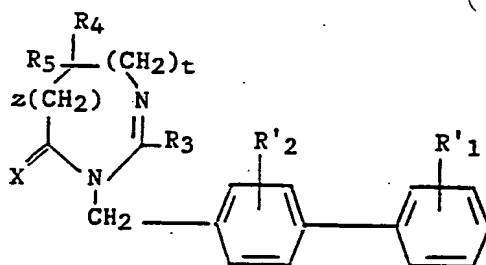
4

est traité par le réactif de Lawesson [bis(méthoxy-4 phényl)-2,4 dithia-1,3 diphosphétane-2,4 disulfure 2,4] ;

10

d2) le composé ainsi obtenu en b2 ou en c2 de formule :

15

5

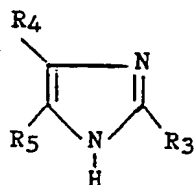
est ensuite traité dans des conditions convenables pour préparer le composé (I) par transformation des groupes R'2 et/ou R'1 en, respectivement, les groupes R2 et/ou R1.

20

10. Procédé pour la préparation d'un composé (I) selon la revendication 6 caractérisé en ce que :

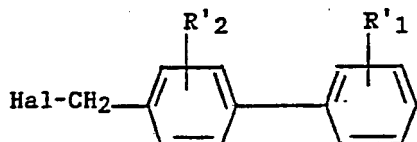
a3) on fait agir sur un dérivé de l'imidazole de formule :

25

11

dans laquelle R_3 , R_4 , R_5 ont les significations indiquées pour (I)
 dans la revendication 1,
 un dérivé du (biphényl-4-yl) méthyl de formule :

05

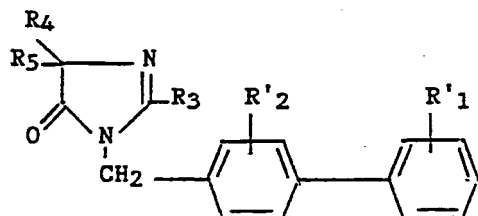
3

10

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R'_1 et R'_2 repré-
 sentent respectivement soit R_1 et R_2 , soit un groupement précurseur
 de R_1 et R_2 , en présence d'oxygène et d'une irradiation UV, en milieu
 basique ;

b3) éventuellement, le composé ainsi obtenu de formule :

15

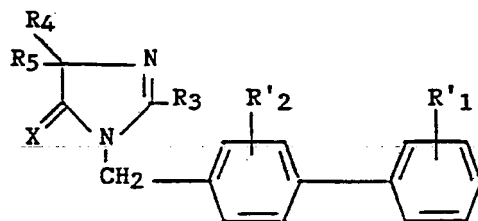
4'

20

est traité par le réactif de Lawesson [bis(méthoxy-4 phényl)-2,4
 dithia-1,3 diphosphétane-2,4 disulfure-2,4] ;

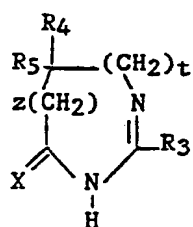
c3) le composé ainsi obtenu en b3 ou en c3 de formule :

25

5'

est ensuite traité dans des conditions convenables pour préparer le composé (I) par transformation des groupes R'_1 et/ou R'_2 en respectivement les groupes R_1 et/ou R_2 .

11. Un composé de formule :



II

dans laquelle :

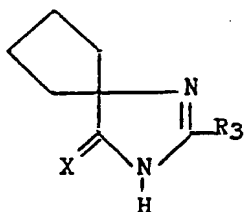
- R_3 représente un hydrogène, un alkyle en C_1-C_6 , non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un alcényle en C_2-C_6 , un cycloalkyle en C_3-C_7 , un phényle, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C_1-C_3 , un phénylalcényle dans lequel l'alcényle est en C_2-C_3 , lesdits groupes phényles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un alkyle en C_1-C_4 , un halogénoalkyle en C_1-C_4 , un polyhalogénoalkyle en C_1-C_4 , un hydroxyle ou un alcoxy en C_1-C_4 ;
- R_4 et R_5 représentent chacun indépendamment un alkyle en C_1-C_6 , un phényle, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C_1-C_3 , lesdits groupes alkyle, phényle et phénylalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un groupe choisi parmi un perfluoroalkyle en C_1-C_4 , un hydroxyle, un alcoxy en C_1-C_4 ;
- ou R_4 et R_5 ensemble forment un groupe de formule $=CR_7R_8$, dans laquelle R_7 représente l'hydrogène, un alkyle en C_1-C_4 ou un phényle, et R_8 représente un alkyle en C_1-C_4 ou un phényle ;
- ou encore R_4 et R_5 liés ensemble représentent, soit un groupe de formule $(CH_2)_n$, soit un groupe de formule $(CH_2)_pY(CH_2)_q$, dans lequel Y est, soit un atome d'oxygène, soit un atome de soufre, soit un atome de carbone substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 , un phényle

05 ou un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₃, soit un groupe N-R₆ dans lequel R₆ représente un hydrogène, un alkyle en C₁-C₄, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₃, un alkylcarbonyle en C₁-C₄, un halogénoalkylcarbonyle en C₁-C₄, un polyhalogénoalkylcarbonyle en C₁-C₄, un benzoyle, un alpha aminoacyle ou un groupe N-protecteur, ou R₄ et R₅ liés ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un indane ou un adamantane ;

- 10 - $p + q = m$;
- n est un nombre entier compris entre 2 et 11 ;
- m est un nombre entier compris entre 2 et 5 ;
- X représente un atome d'oxygène ou atome de soufre ;
- z et t sont nuls ou l'un est nul et l'autre représente un ;
avec la limitation que
- 15 - lorsque z et t sont nuls et X représente un atome d'oxygène, R₄ et R₅ sont autre que
- 20 • un alkyle en C₁-C₆, un phényle, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est C₁-C₃, lesdits groupes alkyle, phényle et phénylalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un groupe choisi parmi un perfluoroalkyle en C₁-C₄, un hydroxyle, un alcoxy en C₁-C₄ ;
- 25 • ou R₄ et R₅ liés ensemble sont autre qu'un groupe N-R₆ dans lequel R₆ représente un hydrogène, un alkyle en C₁-C₄, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₃,
• n est différent de 6 ;
et - lorsque z = 1 et R₃ représente un phényle, R₄ et R₅ sont chacun différents d'un méthyle.

12. Un composé selon la revendication 11 de formule :

05

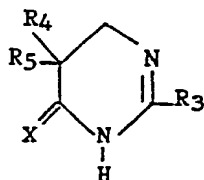


(II')

dans laquelle X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre
 et R₃ représente un hydrogène, un alkyle en C₁-C₆, non substitué ou
 substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène; un alcényle en
 10 C₂-C₆, un cycloalkyle en C₃-C₇, un phényle, un phénylalkyle dans lequel
 l'alkyle est en C₁-C₃, un phénylalcényle dans lequel l'alcényle est
 en C₂-C₃, lesdits groupes phényles étant non substitués ou substitués
 une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un alkyle en C₁-C₄, un
 halogénoalkyle en C₁-C₄, un polyhalogénoalkyle en C₁-C₄, un hydroxyle
 15 ou un alcoxy en C₁-C₄.

13. Un composé selon la revendication 11, de formule :

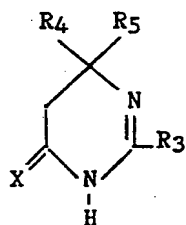
20



(II'')

dans laquelle R₃, R₄, R₅ et X ont les définitions données ci-dessus pour
 (II), dans la revendication 10.

14. Un composé selon la revendication 11, de formule :



(II''')

05

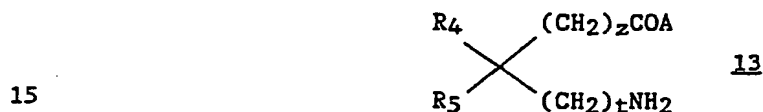
dans laquelle :

- R₃ représente un hydrogène, un alkyle en C₁-C₆, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un alcényle en C₂-C₆, un cycloalkyle en C₃-C₇, un phényle, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle en C₁-C₃, un phénylalcényle dans lequel l'alcényle est en C₂-C₃, lesdits groupes phényles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un alkyle en C₁-C₄, un halogénoalkyle en C₁-C₄, un polyhalogénoalkyle en C₁-C₄, un hydroxyle ou un alcoxy en C₁-C₄ ;
- R₄ et R₅ représentent chacun indépendamment un alkyle en C₁-C₆, un phényle, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est C₁-C₃, lesdits groupes alkyle, phényle et phénylalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un groupe choisi parmi un perfluoroalkyle en C₁-C₄, un hydroxyle, un alcoxy en C₁-C₄ ;
- ou R₄ et R₅ ensemble forment un groupe de formule =CR₇R₈, dans laquelle R₇ représente l'hydrogène, un alkyle en C₁-C₄ ou un phényle, et R₈ représente un alkyle en C₁-C₄ ou un phényle ;
- ou R₄ et R₅ liés ensemble représentent, soit un groupe de formule (CH₂)_n, soit un groupe de formule (CH₂)_pY(CH₂)_q, dans lequel Y est, soit un atome d'oxygène, soit un atome de soufre, soit un atome de carbone substitué par un groupe alkyle en C₁-C₄, un phényle ou phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₃, soit un groupe N-R₆ dans lequel R₆ représente un hydrogène, un alkyle en C₁-C₄, un phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₄, un alkylcarbonyle en C₁-C₄, halogénoalkylcarbonyle en C₁-C₄, un polyhalogénoalkylcarbonyle en C₁-C₄, un

benzoyle, un alpha aminoacyle ou un groupe N-protecteur, ou R₄ et R₅ liés ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un indane ou un adamantane ;

- 05
- $p + q = m$;
 - n est un nombre entier compris entre 2 et 11 ;
 - m est un nombre entier compris entre 2 et 5 ;
 - X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;
- avec la limitation que R_3 est autre qu'un phényle lorsque R_4 et R_5 représentent chacun un méthyle.

- 10 15. Procédé pour la préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 11 à 14 caractérisé en ce que : on fait agir sur un composé de formule :



dans laquelle R₄, R₅ ont les définitions indiqués ci-dessus pour (II)
dans la revendication 10, A représente un groupe OH, un groupe NH₂ ou
un groupe OR', R' étant l'hydrogène ou un alkyle en C₁-C₄, un composé
de formule :

20 R₃ - B 14

dans laquelle R_3 a la définition indiquée ci-dessus pour (II) dans la revendication 10 et B représente :

- 25
- un groupement $C(OR)_3$
 - un groupement $C \begin{matrix} = NH \\ \diagdown \\ OR \end{matrix}$
 - ou - un groupement $COHal$,

R étant un alkyle en C₁-C₄ et Hal désignant un atome d'halogène, de préférence le chlore ;

puis éventuellement, le composé ainsi obtenu est traité par le réactif de Lawesson (bis/méthoxy-4 phényl)-2,4 dithia-1,3 diphosphorétane-2,4 disulfure.

- 05 16. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.
- 17. Composition pharmaceutique contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 en association avec un composé bêtabloquant.
- 18. Composition pharmaceutique contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 en association avec un diurétique.
- 10 19. Composition pharmaceutique contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 en association avec un antiinflammatoire non stéroïdien.
- 20. Composition pharmaceutique contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 en association avec un antagoniste calcique.
- 15 21. Composition pharmaceutique contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 en association avec un tranquillisant.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 91/00224

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. ⁵ C 07 D 235/02, A 61K 31/415, C 07 D 233/70, C 07 D 233/96		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ⁵	C 07 D 235/00, A 61 K 31/00, C 07 D 239/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	EP, A, 0144748 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 19 June 1985 see pages 1-2, pages 4-5 ---	11-12, 15
A	EP, A, 0226947 (CELAMERCK GMBH & CO. KG) 01 July 1987 ---	
A	EP, A, 0253310 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 20 January 1988 ---	
A	EP, A, 0291969 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 23 November 1988 ---	
A	EP, A, 0323841 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 12 July 1989 ---	
A	EP, A, 0324377 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 19 July 1989 (cited in the application)-----	
<p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
8 July 1991 (08.07.91)	30 August 1991 (30.08.91)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9100224
SA 46263

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 21/08/91. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0144748	19-06-85	DE-A- 3340595	23-05-85
		AU-A- 3528884	16-05-85
		US-A- 4614535	30-09-86
EP-A- 0226947	01-07-87	DE-A- 3545597	02-07-87
		AU-A- 6675486	25-06-87
		JP-A- 62175472	01-08-87
		US-A- 4723989	09-02-88
EP-A- 0253310	20-01-88	AU-B- 599396	19-07-90
		AU-A- 7559687	21-01-88
		JP-A- 63023868	01-02-88
EP-A- 0291969	23-11-88	US-A- 4820843	11-04-89
		AU-B- 603525	15-11-90
		AU-A- 1650388	24-11-88
		JP-A- 1117876	10-05-89
		US-A- 4870186	26-09-89
		US-A- 4874867	17-10-89
EP-A- 0323841	12-07-89	US-A- 5015651	14-05-91
		AU-A- 2777089	13-07-89
		JP-A- 1287071	17-11-89
EP-A- 0324377	19-07-89	AU-A- 2777189	13-07-89
		JP-T- 3501020	07-03-91
		WO-A- 8906233	13-07-89

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 91/00224

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB ⁵ : C 07 D 235/02, A 61 K 31/415, C 07 D 233/70, C 07 D 233/96		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB ⁵	C 07 D 235/00, A 61 K 31/00, C 07 D 239/00	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie [*]	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
X	EP, A, 0144748 (HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT) 19 juin 1985 voir pages 1-2, pages 4-5	11-12, 15
A	EP, A, 0226947 (CELAMERCK GMBH & CO.KG) 01 juillet 1987	
A	EP, A, 0253310 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 20 janvier 1988	
A	EP, A, 0291969 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 23 novembre 1988	
A	EP, A, 0323841 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 12 juillet 1989	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>[*] Catégories spéciales de documents cités: ¹¹</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« & » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
08 juillet 1991		30. 08. 91
Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS		Signature du fonctionnaire autorisé M. PEIS M. Peiz

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		
(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, des passages pertinents	N° des revendications visées
A,	EP, A, 0324377 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 19 juillet 1989 cité dans la demande -----	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9100224
SA 46263

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 21/08/91
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0144748	19-06-85	DE-A- 3340595	23-05-85
		AU-A- 3528884	16-05-85
		US-A- 4614535	30-09-86

EP-A- 0226947	01-07-87	DE-A- 3545597	02-07-87
		AU-A- 6675486	25-06-87
		JP-A- 62175472	01-08-87
		US-A- 4723989	09-02-88

EP-A- 0253310	20-01-88	AU-B- 599396	19-07-90
		AU-A- 7559687	21-01-88
		JP-A- 63023868	01-02-88

EP-A- 0291969	23-11-88	US-A- 4820843	11-04-89
		AU-B- 603525	15-11-90
		AU-A- 1650388	24-11-88
		JP-A- 1117876	10-05-89
		US-A- 4870186	26-09-89
		US-A- 4874867	17-10-89

EP-A- 0323841	12-07-89	US-A- 5015651	14-05-91
		AU-A- 2777089	13-07-89
		JP-A- 1287071	17-11-89

EP-A- 0324377	19-07-89	AU-A- 2777189	13-07-89
		JP-T- 3501020	07-03-91
		WO-A- 8906233	13-07-89

EPO FORM PM72

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

THIS PAGE BLANK (USPTO)